Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität
W ü r z b u r g
Vorstand: Professor Dr. med. H. S c h u e r m a n n

Zytologie der Mundschleimhaut

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Manfred Zeiser
aus Karlsruhe

Würzburg 1957

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549811_0084

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität
W ü r z b u r g
Vorstand: Professor Dr. med. H. S c h u e r m a n n

Zytologie der Mundschleimhaut

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Manfred Zeiser
aus Karlsruhe

Würzburg 1957

Referent: Professor Dr. med. Hans S c h u e r m a n n

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Tag der mündl. Prüfung:
10. Januar 1957.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Form, Größe, färberisches Verhalten und Anteil der verschiedenen Zellen im Ausstrichbild	2
III.	Das Verhalten der bedeckten Mundschleimhaut	12
IV.	Das Zellbild der bösartigen Geschwülste	14
V.	Die Zytodiagnose der Carcinome	16
VI.	Sekundäre Zelldegeneration	22
VII.	Die Diagnose der bösartigen Geschwülste	23
VIII.	Menstruationszyklus und Mundschleimhaut	25
IX.	a) Eigene Untersuchungen "Vergleichende exfoliative Zytologie der Faltenzunge"	40
	b) Mikrophothographische Bilder	48
X.	Zusammenfassung	52
XI.	Literaturverzeichnis	I

Einleitung

Als Begründer der Zytologie der Mundhöhle dürfte M i l l e r (Philadelphia) anzusehen sein, der wohl als erster Untersucher bereits gegen Ende des vorigen Jahrhunderts epitheliale Zellen und Leukozyten im menschlichen Speichel beschrieb.

Seit diesen Untersuchungen von M i l l e r verging ein halbes Jahrhundert, bis abgeschilferte Zellen der Mundschleimhaut erneut eingehenden Untersuchungen unterzogen wurden.

Die Zytologie und Zytodiagnostik beruht auf der Tatsache, daß die Epithelien der Körperhöhlen und Körperöffnungen von ihrer Oberfläche ständig spontan Zellen nach außen abgeben, die sich an der Oberfläche oder im Sekret vorfinden. Eine sachgemäße Abstrichtechnik, Fixation und Färbung der Ausstriche ist Voraussetzung. Die Auswertung und diagnostische Sicherheit ist weitgehend von der Exaktheit und zytologischen Erfahrung des Untersuchers abhängig.

Form, Größe, färberisches Verhalten und Anteil der verschiedenen Zellen im Ausstrichbild

Nach S t r e i c h e r und S a n d k ü h l e r haben die Plattenepithelien der Mundschleimhaut eine unregelmäßige Form und sind verhältnismäßig groß (etwa 30 µ).

Die Kerne sind gleichförmig kurzoval, selten rund. Die Struktur des Chromatingefüges ist völlig regelmäßig, netzförmig, feinbalkig, an den oberflächlichen Zellen dichter; diese zeigen keine Nukleolen mehr, während sich sonst ein, seltener zwei Nukleolen finden, die scharf begrenzt sind und eine Größe von 1 bis 2 µ haben.

Die durchschnittliche Kerngröße beträgt nach den Angaben der genannten Autoren 11,7 µ, die der Nukleolen 1,8 µ. In 75 % der Zellen fanden sie einen Nukleolus, in 20 % zwei. Die Kernkörperchen-Kern-Relation haben sie mit 0,15 ermittelt.

Die Plattenepithelien der Zunge sind im Vergleich mit Lippen- und Wangenschleimhaut etwas länglich, ihr Plasma ist nicht so wasserklar durchscheinend, sondern gelegentlich mehr wolkig. Fast ausnahmslos enthalten die Ausstriche einzelne oder in Kolonien gelagerte Bakterien. Die Kerne sind oval, durchschnittlich 10,4 µ groß. Die feinen Chromatinbalken bilden ein regelmäßiges dichtes Netzwerk. Über die Hälfte der Kerne läßt nur ein Kernkörperchen erkennen, der Rest zwei, selten sind drei Nukleolen. In älteren Zellen mit pyknotischen Kernen finden sich keine deutlichen Nukleolen mehr. Die Nukleolengröße variiert zwischen 0,5 und 3 µ (im Mittel 1,4). Die Kernkörperchen-Kern-Relation ist mit 0,15 fast dieselbe wie bei den übrigen Plattenepithelien.

Um die in der Mundhöhle auftretenden normalen Verhornungsunterschiede festzustellen und Durchschnittswerte zu erlangen, untersuchte A n d e r m a t t das Mundhöhlenepithel an 15 Studenten.

Mit einem Glasstab wurden Abstriche gemacht,

a) von der Wange in der Gegend der Sechsjahrmolaren,
b) von der Gingiva propria in der Front auf der Höhe der Oberkieferschneidezähne,
c) am harten Gaumen in der Gegend der Prämolaren.

Die Zellen wurden nach Gram gefärbt und alle Zellen alsdann in drei Kategorien eingeteilt:

Kategorie I: Unverhornte Zellen (Typ A),
Kategorie II: Zellen in beginnendem Verhornungsstadium (Typ B, C),
Kategorie III: Blaue und blaurote kernlose Zellen, d.h. Zellen in fortgeschrittenem Verhornungsstadium (Typ D, E), und rote kernlose Zellen, d.h. verhornte Zellen (Typ F).

Die Zelltypen A - F zeigen nach W e i n m a n n vermittels der Ernst-Gram-Färbung folgende Merkmale:

Typ A: Große, runde oder polygonale Zelle. Kern und Protoplasma sind gleichmäßig blaßrot gefärbt. Im Protoplasma finden sich oft Vakuolen.
Typ B: Zelle wie Typ A. Der Kern ist oft etwas kleiner und wird durch Gentianaviolett blau gefärbt.
Typ C: Der Kern und Protoplasma sind durch Gentianaviolett blau gefärbt, die Zellgröße nimmt eher etwas ab und die Konturen sind schärfer und eckiger.
Typ D: Die ganze Zelle wird durch Gentianaviolett homogen blau gefärbt. Sie ist eckig und kleiner, der Kern ist meist nicht mehr sichtbar.
Typ E: Zelle wie Typ D, jedoch ist an der Peripherie eine Aufhellung von blau gegen hellrot zu sehen. Der Kern ist nicht sichtbar, die Zelle ist kleiner und eckiger.
Typ F: Die Zelle ist klein, eckig, blaß oder blaßrot gefärbt. Sie wird durch Gentianaviolett nicht mehr gefärbt.

Die Verhornung ist nach E i s e n r i n g ein komplexer, biochemischer Vorgang, der verschiedene Stufen durchläuft und bis

heute noch nicht abgeklärt ist. Die einzelnen Stufen der Verhornung zeigen eine unterschiedliche Affinität zu den Farblösungen der Ernst-Gram-Färbung.

Bei den von A n d e r m a t t untersuchten Studenten ergaben sich bezüglich der drei Regionen deutlich verschiedene Bilder:

Wangenschleimhaut. Es fanden sich hauptsächlich drei Zelltypen. Am häufigsten sind große, runde oder polygonale Zellen mit rotem Protoplasma. Dabei kann man noch Unterschiede in der Kernfärbung und in den Granulationen feststellen. Die Kerne sind aber durchwegs dunkler gefärbt als der Rest der Zelle (Typ A). Daneben treten im Wangenabstrich Zellen auf mit blauen Kernen, die bereits pyknotisch-degenerative Veränderungen aufweisen. Das Protoplasma ist rot und enthält oft große Granulationen (Typ B). Seltener sind Zellen mit blauem Kern und ganz oder teilweise blauem Zytoplasma. Diese Zellen sind meistens deutlich kleiner (Typ C). Blaue, blaurote und rote Zellen ohne Kerne, oft in Form lädierter Zellen oder Zelltrümmer, werden selten im Wangenabstrich angetroffen.

Gingivaabstriche. Die Zellen sind kleiner und die kernlosen Typen treten in den Vordergrund. Das Zellbild wird beherrscht von blauen und blauroten, kernlosen Zellen (Typ D und E), daneben noch von kleinen eckigen Zellen, die nicht durch Gentianaviolett, sondern nur durch Fuchsin gefärbt werden (Typ F).

Harter Gaumen. Im Gaumenabstrich sind Zellen mit Kernen sehr selten. Dominant sind blaurote und rote kernlose, kleine eckige Typen (Typ E und F). Oft sieht man auch kleine rote Zellen, die zentral an der Stelle des Kernes eine schwächer gefärbte Partie aufweisen (Typ F 1).

Tabelle I nach A n d e r m a t t zeigt die prozentuale, durchschnittliche Verteilung der drei Kategorien in den verschiedenen Mundhöhlenregionen. (Siehe nächste Seite)

Abstrichort	Total der gezählten Zellen		%
Wange	Kategorie I:	846	56
	Kategorie II:	448	30
	Kategorie III:	206	14
Gingiva	Kategorie I:	153	10
	Kategorie II:	437	29
	Kategorie III:	910	61
Gaumen	Kategorie I:	41	3
	Kategorie II:	195	13
	Kategorie III:	1263	84

Tabelle I nach A n d e r m a t t

Um einen Einblick in den chronologischen Ablauf der physiologischen Keratinisation zu erhalten, untersuchte E i s e n r i n g an vollbezahnten Kiefern von drei männlichen, ungefähr gleichaltrigen Personen, Abstriche, die während 37, resp. 42 Tagen vorgenommen wurden. Die Abstriche wurden täglich am harten Gaumen auf der Höhe von +456+ vorgenommen. Zur Färbung der Zellen wurde eine von A n d e r m a t t abgeänderte, von Ernst-Gram eingeführte Methode angewendet. Da sich eine große Variation in Größe, Form, Struktur und Färbbarkeit der einzelnen, von W e i n m a n n angegebenen Zelltypen bei den Untersuchungen ergab, teilte E i s e n r i n g die einzelnen Zelltypen nach genetischen, strukturellen und färberischen Gesichtspunkten geordnet in Klassen ein. Die Typen A - F nach W e i n m a n n werden den Klassen beigeordnet.

Die nach der Ernst-Gram-Methode gefärbten Zellen zeigen gegenüber den Farblösungen eine unterschiedliche Affinität. Demnach unterscheidet E i s e n r i n g:

1. Zellen, die während des Verhornungsprozesses Stadien durchlaufen, in denen sie blau gefärbt sind (Affinität zu Gentianaviolett) = rot-blau gefärbte Zellen = Klasse a, b.
2. Zellen, die während des Verhornungsprozesses nur rot gefärbt sind (Affinität nur zu Carbolfuchsin) = rot gefärbte Zellen = Klasse c, d, y.

Die weitere Differenzierung der Klassen beruht auf morphologischen und strukturellen Unterschieden der Zellen.

Tabelle II veranschaulicht die von E i s e n r i n g nach genetischen, strukturellen und färberischen Gesichtspunkten geordnete Klasseneinteilung.

Bei den Untersuchungen von E i s e n r i n g zeigte sich, daß das morphologische Zellbild des harten Gaumens für ein und dieselbe Person in der strukturellen Zusammensetzung gleich bleibt.

Zellverhornung

Charakteristika der Klassen

Typen	Rot - Blau gefärbte Zellen		Rot gefärbte Zellen			Gruppen
	Klasse a ohne Granula	Klasse b mit Granula	Klasse c + z Schollenbildung	Klasse d	Klasse y Hofbildung	
A						I
B	rot Kern dunkler gefärbt		Schollen			
C	selten rot - blau		fehlt	fehlt	fehlt	II
D	blau schollig	Granula	dunkelrot	hellrot	rot gefärbt zentraler Hof	
E	Felderung Peripherie aufhellend		Peripherie aufhellend			III
F	hellrot blaß		hellrot und blaß		einfacher oder doppelter Hof	

Tabelle II nach E i s e n r i n g

Bei diesen Untersuchungen konnte das Ergebnis der Untersuchungen von A n d e r m a t t gewissermaßen bestätigt werden.

M o n t g o m e r y, der die Mundschleimhaut von 75 Personen mit klinisch normal erscheinenden Mundverhältnissen untersuchte, verwendete die in der Monographie von P a p a n i c o l a o u und T r a u t veröffentlichte Färbemethode. Bei den untersuchten Personen handelte es sich dabei um 25 Kinder im Alter zwischen 3 und 10 Jahren, 25 Erwachsene im Alter zwischen 20 und 40 Jahren und 25 Personen im Alter von über 63 Jahren. Das Abstrichmaterial wurde in jedem Mund an den nachfolgend aufgeführten Stellen entnommen:

a) an der lateralen und hinteren Ausdehnung des weichen Gaumens,
b) an der Wange gegenüber der Okklusalfläche der ersten Molaren,
c) im labialen Vestibulum der unteren seitlichen Schneidezahngegend,
d) auf dem Zungenrücken nahe der Zungenspitze lateral der Mittellinie,
e) auf dem Zungenrücken im mittleren Drittel der Zunge, ebenfalls lateral der Mittellinie,
f) am Zahnfleisch zwischen mittlerem und seitlichem Schneidezahn.

Die Charakteristika der von M o n t g o m e r y angegebenen Zelltypen sind in Tabelle III wiedergegeben.

DENOMINATION	NUCLEUS (SIZE)	CYTOPLASM (AMOUNT	COLOR)
Small blue	Large	Small	Blue
Large blue	Small	Large	Blue
Large mixed	Small	Large	Blue-red
Red-yellow	Small	Small	Red-yellow
Large red	Small	Large	Red
Yellow	Absent	Small	Yellow

Tabelle III nach M o n t g o m e r y

Es erschien M o n t g o m e r y jedoch zweckmäßig, die Einteilung zu vereinfachen und die verschiedenen Zelltypen in drei Kategorien einzuordnen:

Kategorie I: Blaue Zellen,
Kategorie II: Rote Zellen,
Kategorie III: Gelbe Zellen.

Die Zellen wurden nach ihrer im Cytoplasma vorherrschenden Farbe eingeordnet. Diese Zelltypen stellen die verschiedenen Stufen der Verhornung der Plattenepithelien dar, reichend von der nicht verhornten blauen Zelle bis zur stark verhornten gelben Zelle.

Zur zahlenmäßigen Erfassung der Ergebnisse stellte M o n t g o m e r y den prozentualen Anteil der einzelnen Zelltypen an den verschiedenen Stellen der Mundschleimhaut fest. Da sich keine besondere Abhängigkeit zwischen Alter und Geschlecht herausstellte, konnten die Daten der drei Altersgruppen in einer einzigen Tabelle aufgeführt werden. Tabelle IV zeigt die prozentuale Verteilung der Zellen nach M o n t g o m e r y.

Entnahmestelle	Zelltyp	Durchschnittswert in %
Weicher Gaumen	blau	50,8
	rot	41,7
	gelb	7,5
Vestibulum	blau	45,0
	rot	42,9
	gelb	12,1
Wange	blau	51,5
	rot	43,8
	gelb	4,7
Zunge (vorn)	blau	19,7
	rot	47,3
	gelb	33,7
Zunge (hinten)	blau	30,9
	rot	35,5
	gelb	33,5
Gingiva	blau	7,3
	rot	17,8
	gelb	75,0

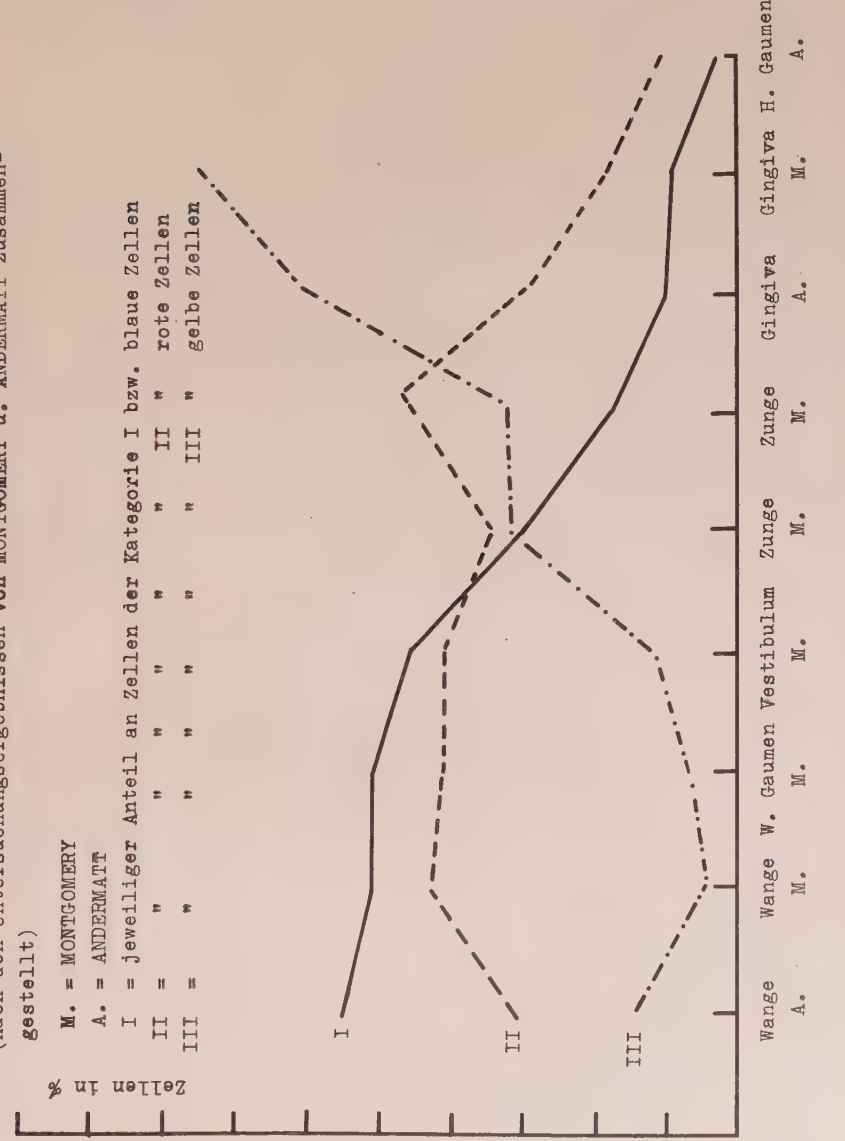
Tabelle IV nach M o n t g o m e r y

Zur Veranschaulichung des Oberflächenzellbildes der normalen Mundschleimhaut sei in Abb. 1 das Ergebnis der Untersuchungen von M o n t g o m e r y und A n d e r m a t t graphisch dargestellt.

Aus der graphischen Darstellung (Abb. 1) läßt sich deutlich die Abnahme der nicht verhornten Zellen der Kategorie I, bzw. die Zunahme der verhornten Zellen der Kategorie III entnehmen.

Aus dem Abstrichbild der Wange ergibt sich die geringste Verhornung und im Gegensatz hierzu am harten Gaumen eine gera-

dezu auffallend starke Verhornung. Der auffälligste Unterschied im Verhornungsgrad zeigt sich zwischen dem weichen und dem harten Gaumen.



Das Verhalten der bedeckten Mundschleimhaut

Untersuchungen über das Verhalten der Mundschleimhaut gegenüber einem Fremdkörper, und dessen Einfluß auf das Abstrichbild, wurden von E i s e n r i n g durchgeführt.

Die Untersuchungsreihe bestand aus zwölf männlichen Personen, die ungefähr gleichaltrig waren und vollbezahnte Kiefer besaßen. Der Gaumen wurde zu diesem Zweck mit einer Basisplatte aus dem Kunststoff Prothoplast bis zur a-Linie bedeckt, die jedoch in keiner Okklusionsstellung die Zähne des Unterkiefers berührte.

Durch Aneinanderreihen der täglich vorgenommenen Abstriche ergibt sich der zeitliche Ablauf der Störung. Bis zum Auftreten der Störung im Verhornungsprozeß fand E i s e n r i n g das Bestehen einer individuellen Latenzzeit von 1 - 5 Tagen. Der weitere Verlauf ergab 4 verschiedene Reaktionstypen:

linearer Reaktionstyp: Verhornung verläuft ohne Störung, die Gruppen I und II bleiben innerhalb der Norm,

ein- oder biphasischer Reaktionstyp: ein- oder zweimaliger Anstieg der Gruppe I und II und die nach 1 - 4 Tagen zur Norm zurückkehren,

rhythmischer Reaktionstyp: rhythmisches Auftreten von einzelnen Maxima der Gruppe I und II im Intervall von 4 Tagen,

ansteigender Reaktionstyp: Abfall der Gruppe I und II, d.h. der Anteil der verhornten Zellen steigt an.

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Bild: Eine Gliederung der Zellen in Kategorien und Typen trennt die verschiedenen Stadien der Verhornung, die eine unterschiedliche Affinität zu den Farblösungen zeigen.

Untersuchungen über die Verhornung der Wangenschleimhaut, der Gingiva und des harten Gaumens ergaben an der Wangen-

schleimhaut große, runde oder polygonale, kernhaltige Zellen; an der Gingiva kleinere Zellen, wobei die kernlosen Typen in den Vordergrund treten, und am harten Gaumen kleine, kernlose, eckige Typen. Bei Untersuchungen über den chronologischen Verlauf der physiologischen Keratinisation zeigte sich, daß das morphologische Zellbild des harten Gaumens für ein und dieselbe Person in der strukturellen Zusammensetzung gleich bleibt. Der prozentuale Anteil der einzelnen Zelltypen wurde am weichen Gaumen, Wange, Vestibulum, Zunge (vorn), Zunge (hinten) und an der Gingiva ermittelt und es ergab sich dabei, daß das Ausmaß der Verhornung am harten Gaumen und Zahnfleisch am größten ist, gefolgt von Zungenrücken, Vestibulum, weichem Gaumen und Wange. Der auffälligste Unterschied im Verhornungsgrad zeigt sich zwischen dem weichen und harten Gaumen.

Untersuchungen über das Verhalten der Mundschleimhaut gegenüber einem Fremdkörper und dessen Einfluß auf das Abstrichbild ergaben, daß eine individuelle Veranlagung zur Verhornung besteht und die Störung der Keratinisation durch Bedecken der Gaumenschleimhaut mit einer Kunststoff-Basisplatte nach 1 - 4 Tagen kompensiert wird, wobei das Verhalten entweder zur Norm zurückkehrt oder die Störung in einen rhythmischen Verlauf übergeht.

Das Zellbild der bösartigen Geschwülste

Nach S c h m i t t schilfern die bösartigen Geschwülste des Organismus, sofern sie sich an Oberflächen entwickeln oder an vorgebildete Höhlen Anschluß gewinnen, ihre obersten Zelllagen ab. Diese Abschilferung erfolgt auf Grund des raschen Wachstums und des im allgemeinen lockeren Gewebsaufbaues dieser Tumoren in stärkerem Maße als beim normalen Epithelgewebe.

P a p a n i c o l a o u und T r a u t betonen die Wichtigkeit der Kenntnis der Begriffe, Differenzierung und Heteroplasie für das Studium dieser Zellen. Diese Autoren unterscheiden bei den abgeschilferten Karzinomzellen undifferenzierte Zelltypen und differenzierte Formen, wobei "undifferenziert" und "differenziert" im Sinne M e y e r s als "unreif" und "reif" aufzufassen sind.

Die Zellen des undifferenzierten Typus zeigen mehr embryonalen Charakter. Sie sind klein und ziemlich einheitlich in der Form. Die Kerne sind gegenüber dem Protoplasma verhältnismäßig groß. Sie zeigen Hyperchromasie und haben meist runde oder ovale Formen. Mitosen sind selten. Das Protoplasma ist meist basophil, seltener azidophil. Charakteristisch ist die Tendenz der Zellen, in Gruppen zu liegen.

Beim differenzierten Typus zeigen die Zellen, und besonders die Zellkerne, die verschiedensten Formen. Letztere sind rund, oval, spindelförmig, eckig, polygonal, gelappt oder amöboid. Die Kerne sind im allgemeinen auch hier hyperchromatisch, jedoch färben sie sich häufig sehr unregelmäßig. Die Zellen insgesamt sind größer als die vom undifferenzierten Typus. Sie können ihren Plattenepithelcharakter verlieren und wie Muskelfasern aussehen. Die auch hier in Gruppen zusammenliegenden Zellen zeigen unter sich starke Unterschiede in ihrer Größe.

Die "Kaulquappenzelle" ist nach F r a n c k e und S t o l l eine besonders typische und bei reifen Karzinomen häufig auftretende Zellform. In ihr liegt der stark vergrößerte

und evtl. unregelmäßig geformte Kern im ausgezogenen Plasma mittel- oder endständig. Das Plasma kann dabei derartig ausgezogen sein, daß es sich schließlich fadenförmig verjüngt. Die Kaulquappenzelle (Tedpolcell) wird als ausgesprochen pathognomonisch für carcinomatöses Wachstum angesehen. Das Zellplasma ist bei diesem Zelltyp stets gut erhalten und deutlich gegen die Umgebung abgesetzt (F r a n c k e und S t o l l).

Eine weitere, bei malignem Wachstum auftretende Zellform ist die Faserzelle (Fiber cell), deren Kern langgestreckt, zigarrenförmig, hyperchromatisch im ebenfalls schweifförmig ausgezogenen Cytoplasma liegt. Auch bei diesem Zelltyp ist Kern und Plasma scharf begrenzt. Im Gegensatz zu den Kaulquappenzellen treten Faserzellen nur selten auf. Ihr Vorhandensein ist immer an carcinomatöses Wachstum gebunden (F r a n c k e und S t o l l).

Nach S i e g m u n d ist die Krebszelle im allgemeinen ausgezeichnet: durch die Zunahme der Kerngröße auf Kosten des Protoplasmas bis zur Ausbildung von Riesenkernen und Auflösung des Cytoplasmas; durch Formveränderung des Kernes, Anisonucleose, Verdichtung und Ausfransung der Kernmembran; durch Hyperchromasie mit unregelmäßig verteiltem Chromatin und Chromatinverklumpungen; durch Vergrößerung und Vermehrung der Kernkörperchen; durch atypische Mitosen, unsymmetrische Mitosen, Endomitosen und Entwicklung von mehrfachen Chromosomensätzen, diploiden und polyploiden Kernen, aus denen mehrkernige Zellen entstehen können; durch Vacuolenbildung im Kern und Protoplasma der jugendlichen und wachsenden Krebszelle bei unscharfen Protoplasmagrenzen (A-Zellen); durch chromatinarme Kerne mit auffallend großem Nucleolus, unregelmäßig verdickter Kernmembran und wasserreichem Protoplasma mit erheblichem Strukturverlust (bei alternden Krebszellen, in denen eine Eiweißbildung nicht mehr stattfindet, sog. B-Zellen, C a s p e r s s o n).

Die Zytodiagnose der Carcinome

Die ersten cytodiagnostischen Untersuchungsergebnisse von Patienten mit Veränderungen in der Mundhöhle, die klinisch als karzinomverdächtig bezeichnet wurden, sind im Jahre 1949 von M o h r veröffentlicht worden.

125 Fälle, die klinisch ein Verdacht auf das Vorliegen eines Karzinoms geäußert bzw. klinisch ein solches diagnostiziert werden konnte, wurden hierbei entsprechend den befallenen Organabschnitten in einer Tabelle aufgeführt. Die cytodiagnostische Eingruppierung erfolgte in einer der von P a p a n i c o l a o u angegebenen analogen Art:

> Die in den Gruppen I und II befindlichen Fälle sind als "negativ", die in III als "wahrscheinlich positiv" oder "auf Tumor verdächtig", die in IV als "positiv" oder "mit überwiegender Wahrscheinlichkeit Tumor" und die in Gruppe V eingeordneten als "sichere Tumoren" oder "mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit Tumor" zu bezeichnen.

Tabelle V stellt einen Auszug aus der von M o h r angegebenen Tabelle dar, wobei nur die Fälle wiedergegeben sind, bei denen im Bereich der Mundhöhle der Verdacht bzw. das Vorliegen eines Karzinoms diagnostiziert worden ist.

Körperabschnitt	Zahl der Fälle	Diagnosegruppe				
		I	II	III	IV	V
Zunge	2		1	1		
Wangenschleimhaut	4		2		1	1
Unterkiefer	1			1		
Oberlippe	1		1			
Oberkiefer	2			1		1
Tonsille	1				1	
Gesamt	11		4	3	2	2

Tabelle V

In 27 von den 125 Fällen konnte eine histologische Untersuchung den Karzinomverdacht und Karzinome bestätigen. Für diese Fälle ließ sich hierbei eine Treffsicherheit von nicht ganz 86 % ermitteln, wobei jedoch M o h r keinen Anspruch auf Allgemeingültigkeit dieses Ergebnisses erheben will.

Zytologische Untersuchungen an Patienten mit Krebs der Mundschleimhaut wurden von M o n t g o m e r y und v. H a a m in 15 Fällen durchgeführt, wobei das Alter der Patienten zwischen 57 und 94 Jahren lag und die Veränderungen der Mundschleimhaut zwischen zwei Monaten und 16 Jahren bestanden. Am meisten befallen war die Mundschleimhaut der Wange, die Unterlippe und die Schleimhaut des zahnlosen Unterkiefers. Neun Patienten zeigten Lymphknotenmetastasen und Probeexzisionen wurden in 12 Fällen vorgenommen. Elf der zwölf Probeexzisionen ergaben ein Plattenepithelkarzinom (squamosus cell carcinoma), die 12. ein sog. Übergangszellkarzinom. Fünf Patienten waren zuvor chirurgisch oder durch Bestrahlung behandelt worden.

Abstriche von den geschwulstigen Partien wurden in all den 15 Fällen angefertigt und gleichzeitig auch Abstriche von 6 normalen Stellen der Mundschleimhaut in 13 Fällen.

Bei all den 13 Patienten wurden bezeichnende Unterschiede zwischen normalen und geschädigten Stellen festgestellt.

Die Präparate wurden nach der von P a p a n i c o l a o u angegebenen Methode gefärbt. Hierbei zeigte sich auch, daß die Zahl der blauen Zellen an den geschwulstigen Stellen geringer als an den entsprechenden normalen Stellen war.

Einen abnorm großen Kern mit einer gestörten Kern-Plasma-Relation fanden M o n t g o m e r y und v. H a a m in 14 der 15 Fälle. Hyperchromasie in 9 Fällen und eine verdickte Kernmembran in 3 Fällen.

Abnorm große Kernkörperchen fanden sich in 13 Fällen und ovale, lanzen- oder hantelförmige Kernkörperchen in 11 Fällen. In 8 Fällen enthielten die Kerne mehr als ein Kernkörperchen.

Kerneinschlüsse, welche weder zum Chromatingerüst gehör-

ten, noch färbemäßig sich wie ein Kernkörperchen verhielten, wurden in 7 Fällen entdeckt.

Kernteilungsfiguren konnten die genannten Autoren nicht feststellen und erklären diese Tatsache damit, daß die Abstriche nur die oberflächlichen Zellen der Neubildung einschließen.

Das zuverlässigste Zeichen der Malignität im Zellplasma bestand nach Ansicht der Untersucher in einem veränderten Färbeverhalten mit der Papanicolaou-Färbung:

Zellen, die das morphologische Erscheinungsbild der blauen Zellen hatten, färbten sich brillantrot oder sogar leuchtend orange. Allmähliche Übergänge zwischen den verschiedenen Farbtönen, welche ein hervorstechendes Merkmal normaler Abstriche der Mundhöhle sind, fehlten häufig.

In 9 Fällen enthielt das Zellplasma helle Vakuolen und in weiteren 9 Fällen wurden Einschlußkörper gefunden.

Große und bizarr gestaltete Zellen fanden sich in 11 Fällen, waren jedoch nicht sehr zahlreich.

Kleine, tief basophil gefärbte Zellen mit außergewöhnlich großem Kern zeigten sich in 9 Fällen und sind für M o n t g o m e r y und v. H a a m ein Hinweis für ein schnelles Wachstum und eines wenig differenzierten Neoplasmas.

Die Diagnose auf Malignität hätte in 2 Fällen ohne das klinische Bild nicht gestellt werden können, da wiederholte Abstriche nur sehr spärlich zytologisches Material und Zellen, die die zuvor erwähnten Kriterien der Malignität trugen, lieferten.

Sowohl P a p a n i c o l a o u als auch S i e g m u n d heben hervor, daß sich die Diagnose einer malignen Geschwulst in Ausstrichpräparaten mit Sicherheit nur bei Vorliegen von Gruppen oder Verbänden eindeutiger Krebszellen verantworten lassen. In andern Fällen kann höchstens ein mehr oder minder großer Verdacht auf das Vorliegen einer bösartigen Geschwulst ausgesprochen werden.

Die klinischen Daten der von M o n t g o m e r y und

v. H a a m untersuchten Patienten mit Krebs der Mundhöhle, wie auch die zahlenmäßige, prozentuale Verteilung der sich nach der Papanicolaou-Färbemethode verschieden anfärbenden Zellen an normalen (N) und geschädigten (L) Stellen sind in Tabelle VI und VII aufgeführt (Seite 19a und 19b).

S c h n e i d e r sieht als wichtigste Kriterien der Malignität solche Veränderungen an, die in ganzen Zellgruppen und -verbänden eine Unordnung zeigen, nämlich: enorme Polymorphie und Färbbarkeit der Zellen in einer zusammenhängenden Gruppe bei völligem Fehlen eines Organisationsprinzipes (Ineinanderschachteln von Tumorzellen, "Kannibalismus" usw.).

Nachfolgend sei ein von S c h n e i d e r veröffentlichter Fall, zusammen mit dem Zellbefund, beschrieben:

> Es handelt sich um einen Patienten, der bei gleichzeitig vorliegendem Bronchialkarzinom wegen eines exulzerierten Perforationsdefektes zur Kieferhöhle im linken Oberkiefer zur Klärung der Diagnose überwiesen wurde. Das klinische Bild legte die Vermutung nahe, daß es sich um ein Karzinom - vermutlich eine Karzinommetastase - handele.
>
> Die zytologische Testuntersuchung zeigte zahlreiche Tumorzellverbände, Verschiebung der Kern-Plasmarelation, Kernverklumpungen sowie "Kaulquappen" - Zellformen und ungehemmte, regellose Kernteilungsfiguren (sog. "Kannibalismus"). Die Summation pathologischer Zellveränderungen gestattete auch in diesem Falle in Verbindung mit dem klinischen Befund die Diagnose Plattenepithelkarzinom.

An 8 Patienten mit Tumoren im Kopf- und Halsbereich verglichen P o m e r a n z und S t a h l das histologische und zytologische Untersuchungsergebnis. Unter den 8 Patienten befanden sich zwei, bei denen die Mundschleimhaut in Mitleidenschaft gezogen war und die deshalb hier näher beschrieben werden sollen:

> Fall 1.-W.G. Der Patient ist im Alter von 5o Jahren und hatte quälende Schmerzen beim Kauen in der Molarengegend

Tabelle VI

CLINICAL DATA OF PATIENTS WITH ORAL CANCER

CASE	RACE	SEX	AGE	DURATION (MO.)	SITE OF LESION	BIOPSY DIAGNOSIS	METASTASIS	REMARKS
1	W	M	85	2	Uvula	Squamous cell carcinoma Grade III	Left cervical nodes	
2	W	M	71	96	Commissure of lips	Squamous cell carcinoma Grade I	Two left cervical nodes	Previous x-ray therapy
3	W	M	94	8	Lower edentulous ridge	Squamous cell carcinoma Grade II	None	
4	W	F	75	2	Lower edentulous ridge	Squamous cell carcinoma Grade II	None	
5	W	M	70	192	Lower lip and corner of mouth	Squamous cell carcinoma Grade II	Left cervical node	Previous x ray and radium therapy
6	W	M	68	?	Lower lip	Squamous cell carcinoma Grade I	Right cervical node	Growth removed from opposite side of mouth many years previously
7	W	M	64	12	Tonsil	Transitional cell carcinoma, Grade III	Right cervical node	Previous irradiation
8	W	M	69	6	Lower lip	Squamous cell carcinoma Grade II	None	
9	W	M	68	15	Lower gingiva	Squamous cell carcinoma Grade I	Left cervical node	
10	W	M	68	?	Cheek	Squamous cell carcinoma Grade I	None	
11	W	M	77	60	Cheek	None	Right cervical node	Diagnosed clinically as squamous cell ca. Patient expired 6 mo. later
12	W	M	58	12	Cheek	None	Left cervical node	Diagnosed clinically as squamous cell ca., and considered inoperable
13	W	M	66	9	Cheek or upper gingiva	Squamous cell carcinoma Grade I	Left cervical node	Previous x-ray and radium therapy
14	W	M	57	6	Lower lip	None	None	Refused surgery—treated by x-ray
15	W	M	69	12	Cheek	Squamous cell carcinoma Grade I	None	

Tabelle VII

DIFFERENTIAL COUNTS FROM NORMAL AND DISEASED AREAS

REGION AND CELL TYPE	1		3		4		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15	
	N	L	N	L	N	L	N	L	N	L	N	L	N	L	N	L	N	L	N	L	N	L	N	L	N	L
Soft palate																										
Blue		14			13		40		95	38	79		50		10		30						19		2	
Red		85			79		59		5	47	17		37		58		65						80		78	
Yellow		1			8		1		0	15	4		13		32		5						1		20	
Cheek																										
Blue	85		20		20		6	34	97		39	23	47		20	7	70	9		56	87	9	75	10	16	4
Red	13		78		59		91	59	3		59	69	48		55	62	23	63		25	11	31	23	89	68	54
Yellow	2		2		21		3	7	0		2	8	5		25	31	7	28		19	2	60	2	1	16	42
Vestibule																										
Blue	59		9		0		95		97		70		20		43		58		64		83		41		55	
Red	22		67		80		5		1		27		80		56		26		35		16		59		44	
Yellow	19		24		20		0		2		3		0		1		16		1		1		0		1	
Tongue (ant.)																										
Blue	32		0		5		8		60		44		37		3		7		13		67		10		17	
Red	16		86		67		82		35		33		34		76		52		16		5		84		67	
Yellow	52		14		28		10		5		23		29		21		41		71		28		6		16	
Tongue (post.)																										
Blue					8		9		51		52		21		11		10		13		71		14		0	
Red					48		73		31		30		39		71		25		26		16		72		38	
Yellow					44		18		18		18		40		18		65		61		13		14		62	
Gingivae																										
Blue			20	2	0	5	30		4		1		5	3	10		1		0		0		2		1	
Red			45	70	15	59	70		25		11		43	18	29		27		1		7		50		19	
Yellow			35	28	85	36	0		71		88		52	79	61		72		99		93		48		80	

des rechten Unterkiefers, weshalb er nach einem Monat den Zahnarzt aufsuchte. Die Probeexzision ergab ein Plattenepithelkarzinom 2 ten oder 3 ten Grades. Die nähere Untersuchung ergab einen infiltrativ ulzerierend granulierten Bezirk von 2 x 2 cm im Trigonum retromolare und erstreckte sich bis zum hinteren und seitlichen Zungenrand und befiel auch noch den vorderen Gaumenbogen. Im submaxillären Raum zeigte sich ein 3 cm großer, fester, beweglicher Knoten. Auf der linken Seite befanden sich submaxillär zwei je 1 cm große flache, weiche Knoten.

Verschiedene Aspirationsbiopsien aus den submaxillären Knoten waren diagnostisch nicht verwertbar. Ein Abstrich von der zweiten Probeexzision, nach P a p a n i c o l a o u gefärbt, enthüllte Gruppen von Zellen, die sich intensiv färbten und abnorm große Kerne hatten. Der Kern war unregelmäßig begrenzt. Auf Grund dieser Anzeichen wurde die Diagnose "Verdacht auf Malignität" gestellt. Der abschließende pathologische Bericht über die Probeexzision beschreibt das Probestück als Klumpen und Stränge von Tumorzellen mit großen ovalen oder runden, blassen, basophilen Kernen und blaßrosa granuliertem Zellplasma. Verschiedene Tumorzellen enthielten Keratin als Kern. Der Schnitt war teilweise ausgefüllt mit merklich verdickten Lagen verhornten Epithels. Das Bindegewebsstroma war stark infiltriert mit polymorphkernigen Leukozyten und chronischen Entzündungszellen. Diagnose: Plattenepithelkarzinom.

Fall 8.-J.C. Patient ist 76 Jahre alt und wurde mit der Verdachtsdiagnose auf Plattenepithelkarzinom in die Klinik überwiesen. Die Schädigung erstreckte sich vom Mundboden zum Unterkiefer hin. Für eine Diagnosestellung zeigte sich eine submentale Aspiration als unzureichend, jedoch ein Abstrich nach P a p a n i c o l a o u enthüllte zahlreiche Zellen mit vergrößertem, hyperchromatischem Kern und verdickter Kernmembran, was für eine maligne Veränderung nach Ansicht der Autoren charakteristisch sein soll.

Diagnose: Plattenepithelkarzinom des Mundbodens mit Ausdehnung in den Unterkieferknochen.

H a d i d a und T r a b u t konnten in einem Fall mit dem klinischen Erscheinungsbild eines Epithelioms der Unterlippe vermittels der Methode nach Tzanck die Diagnose einer nicht krebsigen Geschwulst stellen, da sie keine Krebszellen vorfanden.

Bei einer alsdann vorgenommenen Probeexzision stellte sich ein verhorntes Papillom (papillome corné) heraus.

Bei einem in den Unterkiefer durchgewachsenen Krebs der Wangenschleimhaut fanden S t r e i c h e r und S a n d k ü h l e r eiförmige, verhältnismäßige grobschollige Kerne, die in einem Symplasma lagen und meistens nur einen runden, zentral gelegenen Nukleolus enthielten.

Sekundäre Zelldegeneration

Die Desquamation von Tumorzellen ist abhängig von Sitz und Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors. Bei rasch wachsenden und rasch zerfallenden Tumoren werden Zellen in großer Zahl und auch ganze Zellverbände abgestoßen. Ob die Zellen in ihrer Morphologie erhalten bleiben, ist abhängig von der Zusammensetzung des Sekrets, von dessen Auflösungsfähigkeit, die bei hinzutretender Infektion ansteigt und vom Zeitraum, über den die Tumorzellen im Sekret verbleiben (S t o l l).

Die Schwierigkeit der Abgrenzung sekundär eintretender Zelldegenerationen oder allgemein der Abwandlung der Kern- und Protoplasmaverhältnisse im ungewohnten Milieu (L a u c h e, S c h o p p e r, S a l f e l d e r, K u c s k o u. P o r t e l e) - sei es im Speichel, Magensaft, Exsudat oder gar im Hautblaseninhalt (Tzanck-Test) - wird vielfach unterschätzt (K n o t h).

I g e l konnte feststellen, daß die Autolyse von Zellen des aus Körpersekreten entnommenen Materials schon von acht Stunden an nach dem Ableben so ausgeprägt ist, daß keine Tumorzellen mehr in den Ausstrichen nachgewiesen werden konnten. Er nimmt deshalb mit Recht an, daß die von Tumoren abgeschilferten Zellen, die sich über mehrere Stunden in den Sekreten befinden, auch in vivo durch Autolyse zugrunde gehen und sich schon nach relativ kurzer Zeit der Diagnostik entziehen.

Die Diagnose der bösartigen Geschwülste

Daß die zytologische Diagnostik niemals die Sicherheit einer histologischen Untersuchung erreichen kann, hat seine Ursache darin, daß keines der angegebenen Merkmale am Kern für sich allein oder im Verein mit anderen als charakteristisch für die Geschwulstzelle gelten kann, da auch bei Wachstumsvorgängen anderer Art, bei regenerativen und entzündlichen Prozessen genau die gleichen Veränderungen vorkommen, wenn auch nicht immer in der gleichen Häufigkeit, Großartigkeit und Kombination, worauf S i e g m u n d hinweist und auch B o r s t, K n a k k e und F o o t betonen. Das gleiche gilt auch für die Protoplasmaverhältnisse. Basophilie des Protoplasmas als Ausdruck einer gesteigerten Eiweißsynthese und Strukturverlust mit Auftreten von Vacuolen als Zeichen einer gesteigerten und gestörten Dynamik kommen eben auch bei anderen Steigerungen und Störungen der Lebensvorgänge einer Zelle vor, die nicht zu den geschwulstmäßigen autonomen Wachstumsexcessen zu rechnen sind (S i e g m u n d).

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch der Nachweis von B u t e n a n d t, daß bei der experimentellen Krebserzeugung mit Buttergelb (Dimethylamidoazobenzol) ein Mindesteffekt der Zelländerung an 100 - 1000 Zellen ausgelöst werden muß, um das irreversible Carcinomstadium zu erreichen. Dies ist eine Bestätigung der in der praktischen Histologie beachteten Regel, kleinere Zellkomplexe unter der von B u t e n a n d t genannten Zahl nicht als Carcinom, sondern als "verdächtig" zu bezeichnen.

L i m b u r g weist darauf hin, daß man sich bei einem Zellkomplex von 20 oder 30 Zellen nicht zur endgültigen Diagnose "Carcinom" verleiten lassen soll, selbst wenn dieses Epithel dieselbe Struktur des Epithels sicherer Carcinome aufweist. Dies entspricht auch der Forderung von S i e g m u n d, P a p a n i c o l a o u, S c h n e i d e r, S t r e i c h e r u. S a n d k ü h l e r und anderen Autoren, daß nur aus einer

Summe von Einzelzellen bzw. nur beim Vorliegen von Gruppen und Verbänden von Tumorzellen eine sichere Diagnose sich stellen läßt, in allen andern Fällen kann nur der Verdacht auf das Vorliegen einer bösartigen Geschwulst ausgesprochen werden.

Zusammenfassend sei nochmals hervorgehoben: Zytologische Untersuchungen an Patienten mit Krebs der Mundschleimhaut ergaben ein verändertes Färbeverhalten mit der Papanicolaou-Färbung: Zellen, die das morphologische Erscheinungsbild der blauen Zellen hatten, färbten sich brillantrot oder sogar leuchtend orange. Allmähliche Übergänge zwischen den verschiedenen Farbtönen, welche ein hervorstechendes Merkmal normaler Abstriche der Mundhöhle sind, fehlten häufig.

Nach der übereinstimmenden Ansicht verschiedener Untersucher läßt sich die Diagnose einer malignen Geschwulst in Ausstrichpräparaten mit Sicherheit nur bei Vorliegen von Gruppen oder Verbänden eindeutiger Krebszellen verantworten. In anderen Fällen kann höchstens ein mehr oder minder großer Verdacht auf das Vorliegen einer bösartigen Geschwulst ausgesprochen werden.

Als wichtige Kriterien der Malignität werden Veränderungen genannt, die in ganzen Zellgruppen und -verbänden eine Unordnung zeigen, nämlich: enorme Polymorphie und Färbbarkeit der Zellen in einer zusammenhängenden Gruppe bei völligem Fehlen eines Organisationsprinzipes.

Sekundär eintretende Zelldegenerationen entstehen durch die Auflösungsfähigkeit von Sekreten und sind u.a. auch von dem Zeitraum, über den die Tumorzellen im Sekret verbleiben, abhängig. Eine Diagnosestellung wird hierdurch erschwert.

Menstruationszyklus und Mundschleimhaut

Die ersten zytologischen Untersuchungen über zyklische Veränderungen an Schleimhäuten gehen auf P a p a n i c o l a o u zurück, der bereits im Jahre 1933 Untersuchungsergebnisse über die zyklischen Veränderungen der Vaginalschleimhaut bei der Frau veröffentlichte.

An normalen und kastrierten Rhesusaffen untersuchten Z i s k i n, B l a c k e n b e r g und S l a n e t z sowohl die Wirkung des oestrogenen als auch die des gonadotropen Hormons auf die Schleimhäute und die Gingiva. Die histologische Untersuchung der so behandelten Affen ergab Gewebsveränderungen regressiver Natur.

1940 gelang es S h o r r, an der Kastratin durch künstliche Hormonzufuhr das gleiche zytologische Ausstrichbild am Scheidenepithel zu erzeugen, das physiologischerweise in der zweiten Hälfte des Zyklus auftritt. Er verabreichte 6 Kastratinnen und 3 Frauen in der natürlichen Menopause Oestradiolbenzoat und bewirkte damit einen typischen "Follikelhormonausstrich". Dann fügte er zu den Gaben von Oestradiolbenzoat noch Progesteron hinzu und ahmte dadurch die hormonalen Verhältnisse während des menstruellen Zyklus nach. Schon 24 bis 48 Stunden später ließen sich unter dem Einfluß des Progesterons die ersten Veränderungen im Zellbild nachweisen. Dieses Zellbild, das S h o r r durch künstliche Hormonzufuhr hervorrufen konnte, entspricht in allen Teilen dem Bild, das man während der Gelbkörperphase des Zyklus beobachtet. Damit konnte S h o r r den Beweis erbringen, daß auch das Progesteron im Zusammenwirken mit Follikelhormon einen spezifischen, im Vaginalausstrich erkennbaren Effekt am Scheidenepithel hervorruft. Dieser besteht in einer gesteigerten Desquamation der obersten Epithelschicht.

Z i s k i n, K a m e n und K i t t a y verglichen im Jahre 1942 Abstriche aus der Mundhöhle mit Abstrichen aus der Vagina von Patientinnen mit gynäkologischen Beschwerden. Es zeigte sich dabei eine gewisse Parallele im Verhornungsprozeß zwischen

Mundschleimhaut und Vaginalschleimhaut.

Zu dem Zweck, festzustellen, ob aus Abstrichen der Mundhöhle der Oestrogenspiegel bestimmt werden kann, führten Z i s k i n und M o u l t o n im Jahre 1948 Abstriche sowohl an der Oberfläche der Wangenschleimhaut, als auch am Vaginalepithel aus. Es ergab sich hierbei, daß das Epithel der Mundhöhle und der Vagina parallele Veränderungen im Verhornungsgrad während des Menstruationszyklus zeigen, wie auch während einer Oestrogen - Behandlung, bei Fehlen desselben. Leichte hormonale Veränderungen lassen sich jedoch im Vaginalausstrich leichter erkennen als im Ausstrich aus der Mundhöhle. Der Abstrich aus der Mundhöhle kann trotz seiner technischen Vorteile den Vaginalabstrich zur Bestimmung des Hormonspiegels nicht ersetzen. Nachdem an normal menstruierenden Frauen festgestellt war, daß sich wesentliche Änderungen der Verhornung des Vaginalepithels im Abstrich aus der Mundhöhle widerspiegeln, untersuchte Z i s k i n und M o u l t o n eine Gruppe von 23 Patientinnen mit endokrinen Störungen durch Vergleichen der Vaginal- und Mundschleimhautabstriche miteinander.

Änderungen der Verhornung als Folge einer Oestrogenbehandlung oder einer anderen Therapie bei nicht vorhandenem Menstruationszyklus wurden in vier Gradstufen eingeteilt. Die Verhornungsstufen sind in der von Z i s k i n und M o u l t o n angegebenen Tabelle (Tabelle VIII) erklärt.

Verhornungsgrad und Zelltypen epithelialer Abstriche der Mundhöhle und Vagina nach Z i s k i n und M o u l t o n .

Verhornungsgrad	% der Verhornung	Im Ausstrich vorherrschender Zelltyp
Grad 0 (atrophisches Abstrichbild)	0	Blaß-blaue, nicht verhornte Zellen, mit großem, bläschenhaftem Kern vorherrschend. Im Vaginalabstrich viele kleine Basalzellen mit blauem Zellplasma.
Grad I (ähnelt dem Abstrich aus der Menses oder der frühen Postmenstruationsphase)	1 - 15	Viele, nicht verhornte Zellen u. verhornte Formen m. purpurnem Zellplasma u. einigen kleineren Kernen. Zellen hauptsächl. verklumpt. Im Vaginalabstrich zahlreiche Leukozyten u. Zelltrümmer vorherrschend.
Grad II (ähnelt dem Abstrich der Follikelphase)	15 - 40	Viele verhornte, rote Zellen m. kleinem dunklen u. pyknotischem Kern. Restliche Zellen pupurn, in Verhornung befindlich.
Grad III (hoher Oestrogenspiegel. Ähnelt dem Abstrich aus der Ovulationsphase)	40 - 95	Die meisten Zellen sind verhornt. Zellen deutlich und einzeln liegend. Der Vaginalabstrich ist "rein" mit einem Minimum an Leukozyten.
Grad IV (ähnelt dem Abfallen d. Oestrogenspiegels in d. Phase unmittelbar vor d. Menses)	40 - 80	Sowohl verhornte als auch nicht verhornte Zellen. Fragmentierte, degenerative Formen ohne Kern. Im Vaginalabstrich Zelltrümmer und Leukozyten erneut auftretend .

Tabelle VIII

Tabelle IX zeigt die Wirkung einer Oestrogenbehandlung auf die epithelialen Abstriche von 10 Frauen in der Menopause (nach Z i s k i n und M o u l t o n)

Fall	Alter	Menopause in Jahr.	Benzoestrol in mg.	Stilboestrol in mg	Oestradiol-Benzoat (Ratteneinheiten)	Verhornungsgrade vor Behandlg.		während Behandlg.		nach Behandlg.	
						vag.	oral	vag.	oral	vag.	oral
No. 7	54	5,5		21			I		II	I	I
" 8	56	15		50			0	III	II	-	I
" 9	55	10		46			I	II	II		I
" 10	56	9		12			I	III	II		I
" 11	52	3		9	40.000	II	III	III	II		
" 12	56	10	56	16		I	0	III	I		0
" 13	55	12	75	13			I	III	I		I
" 14	58	8	200		100.000		I	III	I		I
" 15	58	6	80		40.000	I	I		II		I
" 16	54	0,5	80		90.000	I	I	II	II	I	I

Stilboestol wurde in täglichen Dosen von 1 mg verabreicht;
Benzoestrol 2 mg täglich;
Oestradiol-Benzoat wöchentlich 10.000 Ratteneinheiten.

Oestrogenmangel zeigt in beiden Abstrichen geringe Verhornung, während sich eine Oestrogenbehandlung im Vaginalabstrich deutlicher widerspiegelt als im Abstrich aus der Mundhöhle.
Sowohl in den Abstrichen aus der Vagina, als auch in den Wangenabstrichen ergab Diaethylstilboestrol die besten Resultate.

Die Abstriche der Vagina und der Wange, nach der S h o r r-Methode (trichromatic staining) gefärbt, zeigten sowohl gewisse Unterschiede als auch gemeinsame Charakteristika.

1. In den Abstrichen der Mundhöhle wurden keine Basalzellen gefunden.
2. Das Zellplasma der in Verhornung begriffenen Zellen der Mundhöhle zeigte sich pupurn färbende Granula und färbte sich intensiver als das der Vagina. Die Zellen der Mundhöhle und deren Kerne waren kleiner als die in den Vaginalepithelien gefundenen, wie auch die Kerne pyknotischer waren.
3. Leukozyten, die zur Zeit der Ovulation zahlreich im Vaginalabstrich gefunden wurden, fanden sich selten im Abstrich der Mundhöhle.

Die Hauptpunkte der gemeinsamen Charakteristika:

1. Die nicht verhornten Zellen aus den Abstrichen der Mundhöhle zeigten ein fahles, graublaues Zellplasma mit großem, blasigem Kern und glichen den Zellen aus der Mentruationsphase und Postmenstruationsphase.
2. Die vollständig verhornten Zellen der Mundhöhle waren meistens von einander getrennt auftretend und färbten sich eosinophil. Einige hatten einen dunklen, pyknotischen Kern, andere waren kernlos, wieder andere zeigten eine Vakuole im Innern, wo sich sonst der Zellkern befunden hatte, oder aber einen hellen Hof um den degenerierten Kern herum. Diese Zellen der Mundhöhle sind das Gegenstück zu den Zellen der Vagina zum Zeitpunkt der Ovulation. Sie wurden gewöhnlich in den Abstrichen vom Zahnfleisch gefunden.
3. In der postovulatorischen Phase oder unmittelbar vor den Menses war für beide Gruppen das Auftreten degenerierter, gefalteter und fragmentierter Zellen, die gewöhnlich verklumpt waren, charakteristisch.

Zur Veranschaulichung der ebenso gründlichen wie exakten Untersuchungen von Z i s k i n und M o u l t o n sei aus der

Gruppe der 23 untersuchten Frauen ein Fall herausgegriffen:

Fall 6. Mrs. A. 31 Jahre alt und wurde 18 Monate zuvor psychiatrisch untersucht. Abstriche aus der Mundhöhle und der Vagina wurden gleichzeitig zwei Monate lang entnommen. Veränderungen des Vaginalepithels waren zu Vergleichszwecken leicht zu verfolgen und der Ovulationstermin konnte gut bestimmt werden. Die Wangenabstriche zeigten zu diesem Zeitpunkt einen markanten Verhornungs-Kurvenverlauf und eine zunehmende "Reinheit" für einen Zeitraum von 4 Tagen und standen im Einklang mit den Vaginalabstrichen. Die Progesteronwirksamkeit begann in beiden Abstrichen zum gleichen Zeitpunkt.

Untersuchungen zum Zwecke der Feststellung der normalen zytologischen Mundschleimhautverhältnisse und zur Erforschung einer eventuellen Wechselbeziehung zwischen der normalen Mundschleimhaut und der Vaginalschleimhaut während der Menses wurden 1950 von I u s e m an drei Frauen im Alter von 25, 28 und 31 Jahren mit normalem Menstruationszyklus und klinisch gesunden Mundverhältnissen durchgeführt.

Die Abstriche wurden von der Wangenschleimhaut und der Zungenunterseite, sowie vom Zahnfleisch und Zungenrücken entnommen und nach P a p a n i c o l a o u gefärbt.

Die Zellformen waren identisch mit den in der Mundhöhle von Männern gefundenen Zellen, jedoch mit dem Unterschied einer anderen Verteilung:

Frühe Follikelphase: Die roten Zellen waren zahlreicher als die blauen Zellen; diese waren nur vereinzelt zu finden und scharf begrenzt.

Fortgeschrittene Follikelphase: Die Zahl der blauen Zellen nahm zu. Die Abstriche dieser Follikelphase zeigten einen hohen Reinheitsgrad.

Frühstadium der Luteal- oder Sekretionsphase: Die Zahl der eosinophilen Zellen nahm zu. Bis zum 20. und 21. Tag waren sowohl die roten als auch die blauen Zellen transparent, ihr Zytoplasma erschien gleichmäßig gefärbt und

enthielt feine Granula.

Fortgeschrittenes Lutealstadium: Regressive Veränderungen traten sowohl bei den roten als auch bei den blauen Zellen auf. Die roten Zellen nahmen an Zahl zu, färbten sich intensiver, waren gerunzelt und gefältelt. Gleiche Veränderungen spielten sich auch bei den blauen Zellen ab. In den Abstrichen der Wange und der Zungenunterseite erschienen am 25. und 26. Tag vereinzelte gelbe Zellen.

Prämenstruum: Die regressiven Veränderungen der Zellen nehmen zu. Unverkennbare Faltung und Klumpenbildung ist augenscheinlich.

Menstruationsphase: Eine Zunahme acidophiler Zellen und eine verringerte Zahl basophiler Zellen ist festzustellen. Die basophilen Zellen zeigen eine typische blaugraue Farbe.

Während Ziskin, Blackenberg und Slanetz den proportionalen Einfluß des Oestrogens auf den Verhornungsgrad epithelialer Zellen feststellen konnte, war dies Iusem nicht möglich.

Iusem hält jedoch eine Relation zwischen dem Oestrogenspiegel und der Zellreife für wahrscheinlich, da die Zellen im 1. Drittel des Mentruationszyklus, also bei hohem Oestrogenspiegel, frischer erschienen, während in der letzten Zyklushälfte degenerative Veränderungen auftraten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang zu den Untersuchungen von Russel, der 1947 eine Veränderung des Zellbildes von Mundschleimhaut und Vaginalschleimhaut auf hormonalen Reiz hin feststellen konnte.

Um die Kenntnisse über den Einfluß der Sexualhormone auf den Verhornungsgrad der Mundschleimhaut zu erweitern, kontrollierte Andermatt 1950 die Mundschleimhautabstriche von 15 Patientinnen. Die Abstriche wurden von den Patientinnen in der Gegend der oberen Schneidezähne selbst entnommen. Zur Färbung der Abstriche verwendete Andermatt die Gram-Methode.

Auf die Beobachtungen von Ziskin und Moulton gestützt, daß Oestron eine vermehrte Verhornung herbeiführt, Progesteron andererseits dem Verhornungsprozeß entgegenwirkt, beschränkte sich Andermatt auf die Beobachtung der kernlosen Zellen (Kategorie III) und der unverhornten Zellen (Kategorie I). Auch die Untersuchungen von Andermatt zeigen, daß die Schwankungen im Verhornungsgrad mit sexualhormonalen Vorgängen in einem Zusammenhang zu stehen scheinen. Bis zur Ovulation findet unter dem Einfluß des oestrogenen Prinzipes eine Zunahme der Verhornung statt, die zur Zeit der Menstruation durch die Abnahme der Follikelhormonwirkung oder durch den Progesteroneffekt wieder abnimmt. In einigen Fällen konnte Andermatt auf eine intermenstruelle Hormonverschiebung zur Zeit der Ovulation schließen. Sowohl zur Zeit des Intermenstruums, als auch während der Menses ist die Zahl der unverhornten Zellen erhöht. Von den Patientinnen konnten jedoch keine subjektiven Symptome angegeben werden.

Pathologische Erscheinungen am weiblichen Parodont können nach den Feststellungen von Mühlemann während der Menarche, dem Zyklusgeschehen, der Schwangerschaft und in der Menopause auftreten, die sich je nach der Schwere ihres Ausbildungsgrades u.a. in einer auffälligen Desquamation und himbeerfarbigen Rötung der Gingiva manifestieren.

Verfolgt man durch regelmäßige Abstriche den prozentualen Anteil der verschiedenen desquamierten Zellen der gesunden Frau während des Zyklus, so ist auch nach den Feststellungen von Mühlemann ein rhythmischer Wechsel des Oberflächenbildes zu erkennen. Auf Kosten der verhornten Zellen (Typ F) nehmen die unverhornten Zellen während der Menses zu.

Vermittels eines Keratinisationsindexes drückt Mühlemann aus, welchen prozentualen Anteil die total keratinisierten Zellen (Typ F) an der Summe der total unverhornten und verhornten besitzen.

Bei hohem Keratinisationsindex ist nach Mühlemann die Desquamation minimal. Das Absinken des Keratinisationsindexes ist einem Desquamationsvorgang gleichzusetzen. Zur Zeit

der Menses ist dieser stets deutlich ausgeprägt. Ein ähnliches Phänomen hat M ü h l e m a n n aber auch im Intermenstruum beobachtet. Das Zellbild des Zyklus zeigt somit zwei typische Bilder:

1. Das präovulatorische, gut verhornte, kleinzellige, wenig bakterienhaltige und
2. das vorwiegend großzellige, verunreinigte Menstruationsbild.

Von ganz besonderem Interesse ist die Feststellung M ü h l e m a n n s, daß die physiologische, hormonal gesteuerte zyklische Desquamation des gingivalen Epithels unter gewissen Umständen so ausgeprägt sein kann, daß sie als pathologisch bezeichnet werden muß. Die Epithelabschilferung nimmt einen solchen Umfang an, daß sie klinisch gut beobachtbar, ja störend sein soll. Es handelt sich dann um das Bild der Gingivitis desquamativa intermenstrualis.

Übereinstimmend mit dem Desquamationsprozeß wechselt auch die rektale Temperaturkurve rhythmisch, was M ü h l e m a n n zu der Feststellung veranlaßt, daß der Desquamationsprozeß als hormonal bedingt bezeichnet werden kann.

Nach S c h m i t t ist das Vaginalepithel des Neugeborenen infolge des Einflusses der Schwangerschaftshormone der Mutter noch ziemlich hoch. Das zytologische Bild soll dem der Follikelphase entsprechen. Bald nach der Geburt treten jedoch aus der Parabasalzone in den Ausstrichen reichlich Zellen auf. Erst zur Zeit der Pubertät erreicht das Epithel wieder die vorn beschriebene Höhe, auch sind zyklische Veränderungen in dem Ausstrichbild nachweisbar.

R o s e n unternahm Untersuchungen an Neugeborenen, um die Charakteristika abgeschilferter Zellen der Vagina, des Harnorganes und der Wangenschleimhaut zu bestimmen und die zytologischen Veränderungen mit dem fallenden Oestrogenspiegel, wie auch untereinander in Wechselbeziehung zu bringen.

Bekannt war, daß das Neugeborene eine hohe Konzentration oestrogenen Hormons durch Übertragung von Oestrogen von der

Mutter und der Plazenta im Blut hat. Dieser hohe Oestrogenspiegel sinkt nach R a k o f f rasch von etwa 80 Mäuseeinheiten pro 100 ccm Blut zum Zeitpunkt der Geburt innerhalb 10 Tagen auf einen Wert von nahezu null ab.

R o s e n untersuchte 13 Knaben und 12 Mädchen, wobei die Abstriche vom ersten bis zum siebten Lebenstag täglich entnommen wurden. Bei den Mädchen wurden die Abstriche an der Vagina, von der Wange und dem Harnsediment entnommen, bei den Knaben von der Wange und aus dem Harnsediment (urinary sediment smears).

R o s e n konnte in allen drei Abstrichtypen eine auffällige Übereinstimmung feststellen, die in einer leichten Variation der verhornten Zellen, einem starken Absinken der unverhornten, karyopyknotischen Zellen, und einem steilen Ansteigen der intermediären und tiefen Zellen sich dokumentierte.

Aus seinen Untersuchungen konnte R o s e n gleichfalls den Schluß ziehen, daß das Vaginalepithel die Veränderungen des Hormonspiegels am deutlichsten, am wenigsten die Mundschleimhaut wiedergibt.

Tabelle X veranschaulicht die tägliche Veränderung des Abstrichbildes aus dem Vaginalabstrich, dem Harnsediment und der Wangenschleimhaut von 25 Neugeborenen (13 Knaben und 12 Mädchen) in der ersten Lebenswoche (nach R o s e n).

Entnahmestelle des Abstriches	Zelltyp (%)	Alter in Tagen 1	2	3	4	5	6	7 u. 8
Vagina	verhornt	13	13	4	17	0	13	14
	unverhornt, karyopykn.	70	70	72	57	46	43	23
	intermediär	17	17	24	26	54	44	63
Harnorgan	verhornt	13	15	12	20	16	11	17
	unverhornt, karyopykn.	73	64	59	51	40	43	28
	intermediär	14	21	29	29	44	46	55
Wange	verhornt	44	49	32	40	31	29	30
	unverhornt, karyopykn.	47	32	53	39	26	30	23
	intermediär	9	19	15	21	43	41	47

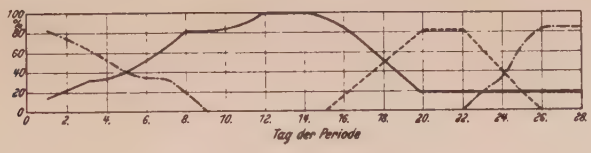
Tabelle X

R a k o f f bemerkt zu den Untersuchungen von R o s e n, daß diese nicht nur eine Veränderung des Oestrogenspiegels, sondern auch ein Absinken des Progesteronspiegels aufzeigen. Wäre Oestrogen allein anwesend, müßten sich die verhornten Zellen einem Prozentsatz von 100 genähert haben.

Nach S t r e i c h e r und S a n d k ü h l e r kann ein Vaginalausstrich z.B. nur das gerade bestehende Verhältnis von Follikelhormon zu Gelbkörperhormon widerspiegeln.

Auch S c h ö l d g e n (1955) vertritt die Ansicht, daß man dem physiologischen Verhalten am ehesten gerecht wird, wenn man nicht die Wirkung der einzelnen Hormone bezeichnet, sondern die Bilder als verursacht durch das Verhältnis zumindest der Oestrogene zu Gestagene zueinander sieht.

S c h ö l d g e n hat den Ablauf der Hormonwirkung bei normalen, regelmäßig menstruierenden Frauen verfolgt und dabei als Wirkungsbild der Hormone folgende Kurve (Abb. 2) gefunden:

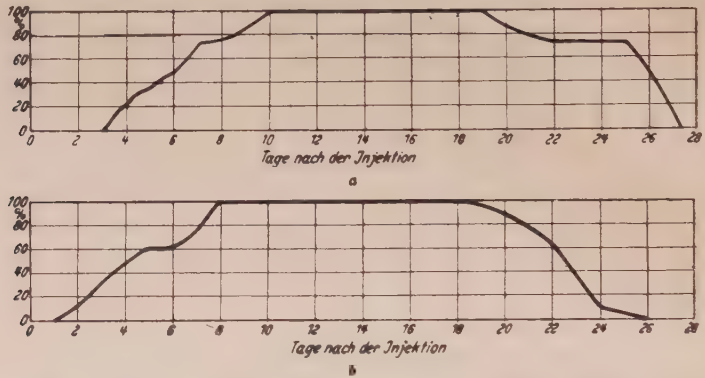


——— Wirkung des Follikelhormons (oestrogene Wirksamkeit).
------ Wirkung des Corpus-Luteum-Hormons (gestagene Wirksamkeit).
-.-.-. sogenannte prämenstruelle Wirksamkeit.
Abb. 2, (nach Schöldgen).

Das Maximum der oestrogenen Wirksamkeit fällt analog den Ergebnissen von Z i s k i n und M o u l t o n auf den 12. - 14. Tag der Periode. Das Maximum der Gestagen-Wirksamkeit fällt nach S c h ö l d g e n auf den 20. - 22. Tag der Periode.

Während L a n g r e d e r die zyklusgebundenen Veränderungen in den genitalfernen Schleimhäuten von Blase und Mund für eine cytometrische Phasendiagnostik für nicht eindeutig genug

erachtet, lassen nun die Wirkungsbilder von S c h ö l d g e n (Abb. 3a u. 3b), die nach Injektion von Oestradiolvalerianat bzw. von Dimethoxydiäthylstilben bei postklimakterischen Patientinnen gewonnen wurden, eine Brauchbarkeit erkennen.



a Wirkungsbild nach der Injektion von Progynon-Depot (10 mg Oestradiolvalerianat. Summenkurve aus den Wirkungsbildern, die an der Wangenschleimhaut von 6 postklinakterischen Patientinnen gewonnen wurden. b Wirkungsbild nach der Injektion von Oestromon-Depot (12 mg Dimethoxydiäthylstilben). Summenkurve aus den Wirkungsbildern, die an der Wangenschleimhaut von 5 postklimakterischen Patientinnen gewonnen wurden.

Abb. 3a u. 3b (nach Schöldgen).

Die Ergebnisse von S c h ö l d g e n stehen im Einklang mit den von S c h r e u s, D ö r n e r und S c h ö l d g e n 1953 durchgeführten Untersuchungen. Die genannten Autoren konnten bei verschiedenen Patientinnen vermittels nach P a p a n i c o l a o u gefärbter Abstriche aus der Mundhöhle und Vagina in fast allen Fällen gleichlaufende und gleichsinnige Veränderungen im Sinne eines Cyklusablaufes konstatieren.

Die Frage, wie sich die exfoliierten Zellen der Mundschleimhaut bei der klimakterischen Frau und wie beim Mann verhalten, wurde von B r a n d e n b u r g und G r u l m s untersucht. Über einen längeren Zeitraum hinweg entnahmen sie an 10 Frauen und 5 Männern Abstriche von der Mund- bzw. Wangenschleimhaut (gegenüber den oberen Molaren). Die Abstriche wurden nach der Originalmethode von P a p a n i c o l a o u gefärbt.

Die Auswertung der zytologischen Abstrichpräparate ergab für die menstruierende Frau einen langwelligen Kurvenverlauf, wenn man die Prozentzahlen für die acidophilen und basophilen Zellen einer jeden täglichen Auszählung auf die Ordinaten aufträgt und die entsprechenden Punkte miteinander verbindet. In der postmenstruellen Phase ist meist ein steiler prozentualer Anstieg der eosinophilen Zellen festzustellen. Die acidophilen Zellen nehmen sehr schnell zu und können dann 90 % aller Zellen ausmachen; im Durchschnitt 75-85 % acidophile Zellen. Zwischen dem 10. bis 12. Tage sind die höchsten Werte zu finden. Die basophilen Zellen sind während dieser Tage stark verringert; ihre Zahlenwerte bewegen sich zwischen 20 und 30 %. In wenigen Tagen vollzieht sich eine Umkehr. Nach der prämenstruellen Phase zu steigen die Basophilen-Werte stark an und die der eosinophilen fallen sehr ab. Die Basophilen erreichen mit 80-85 % aller Zellen einen sehr hohen Wert. Beim Manne zeigen die kurvenmäßig festgehaltenen Werte einen ganz anderen Verlauf. Hier finden sich sprunghafte Veränderungen. Jäher Abfall des einen Wertes und steiler Anstieg des anderen, oft in schnellem Wechsel innerhalb weniger Tage sind häufige Erscheinungen. Die Werte bewegen sich für die eine und auch die andere Zellgruppe zwischen 90 und 15 %. Eine Regelmäßigkeit ist in den Kurven nicht erkennbar.

Auch bei der klimakterischen Frau sind die in Kurvenform dargestellten Werte für die acido- und basophilen Zellen ebenfalls außerordentlich wechselnd. Binnen weniger Tage kann es zu jähem Abfall der einen und steilem Anstieg der anderen Werte kommen. Es erscheinen deshalb stark zackige Kurven.

Über Wochen kurvenmäßig dargestellteKerngrößenwerte ergaben ein deutlich verschiedenes Verhalten bei Mann und Frau (menstruierender wie klimakterischer). Zur kurvenmäßigen Darstellung wurden nur die mittleren Kernmaße genommen. Der Mittelwert der Kerngröße läßt bei den Frauen - gleich ob menstruierend oder klimakterisch - eine erhebliche Differenz innerhalb einer Kurve erkennen im Vergleich zur Kurve beim Manne. Die Kurven sehen unruhig aus. In den männlichen Kurvenwerten fällt

eine relative Konstanz bzw. geringe Schwankungsbreite auf. Während sich die Schwankungen der mittleren Kerngröße bei den Frauen meist zwischen 10,5 - 12,5 oder 10 - 12 µ belaufen, liegen die Werte bei den Männern nur zwischen 10,5 - 11 µ. Nur in einem Fall konnte eine Schwankungsbreite von etwas über 1 µ festgestellt werden. Bei den Frauen beträgt die mittlere Schwankungsbreite der Kerngrößenwerte aber etwa 3 µ.

Zusammenfassend sei nochmals festgestellt: Zytologische Untersuchungen an kastrierten Frauen ergaben, daß die Einverleibung von oestrogenem Hormon sich in der Hauptsache im Sinne einer Keratinisierung auswirkt.

Parallele Veränderungen im Verhornungsgrad zeigen sich an der Vaginal- und Mundschleimhaut während des Menstruationszyklus, wie auch während einer Oestrogenbehandlung, bei Fehlen desselben. Leichte hormonale Veränderungen lassen sich jedoch besser im Vaginalausstrich als im Ausstrich aus der Mundhöhle erkennen.

Durch Vergleichen der Vaginal- und Mundschleimhautabstriche miteinander bei Frauen mit endokrinen Störungen, zeigte sich bei Oestrogenmangel in beiden Abstrichen geringe Verhornung. Eine Oestrogenbehandlung spiegelt sich im Vaginalabstrich deutlicher als im Abstrich aus der Mundhöhle.

Mundschleimhautabstriche von menstruierenden Frauen im Vergleich mit Abstrichen aus der Mundhöhle von Männern ergaben, daß die Zellformen identisch sind, jedoch wird bei Frauen die prozentuale Verteilung und die Keratinisation der einzelnen Zellen im Ausstrichbild durch den Oestrogenspiegel beeinflußt.

Das Zellbild des Zyklus zeigt zwei typische Bilder:

1. Das präovulatorische, gut verhornte, kleinzellige, wenig bakterienhaltige und
2. das vorwiegend großzellige, verunreinigte Menstruationsbild.

Die physiologische, hormonal gesteuerte zyklische Desquamation des gingivalen Epithels kann unter gewissen Umständen so ausgeprägt sein, daß sie als pathologisch bezeichnet werden muß.

Dem physiologischen Verhalten wird man am ehesten gerecht, wenn man nicht die Wirkung der einzelnen Hormone bezeichnet, sondern die Wirkungsbilder als verursacht durch das Verhältnis der Oestrogene zu Gestagene zueinander sieht.

Bei postklimakterischen Frauen gewonnene Wirkungsbilder nach Injektionen von Oestradiolvalerianat bzw. von Dimethoxydiäthylstilben lassen eine Brauchbarkeit für eine cytometrische Phasendiagnostik erkennen.

Vergleichende zytologische Untersuchungen bei Frauen und Männern ergaben, daß eine rhythmische Veränderung der färberischen Plasmaeigenschaften nur die menstruierende Frau aufweist. Dagegen treten beim Mann und der klimakterischen Frau unregelmäßige, sprunghafte Änderungen der Anfärbbarkeit des Cytoplasmas auf.

Bei Frauen ist die mittlere Kerngröße beträchtlichen Schwankungen unterworfen, wohingegen bei Männern die Schwankungsbreite minimal ist.

Vergleichende exfoliative Zytologie der Faltenzunge

E i n l e i t u n g

Die Faltenzunge (Lingua plicata), die in den vorderen und seitlichen Teilen der Rückenfläche des Zungenkörpers deutlich ausgeprägte Furchen in symmetrischer oder annähernd symmetrischer Anordnung aufweist, stellt ein Degenerationstigma dar, das sich erst nach dem 4. Lebensjahr manifestiert und bei geistig Minderwertigen häufiger beobachtet wird als bei "Normalen".

In der eigenen Klinik fand S c h u e r m a n n die Lingua plicata durchschnittlich bei 12 % der männlichen, bei 10 % der weiblichen Kranken.

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit macht sich zur Aufgabe, durch vergleichende Untersuchungen einen Einblick in die epitheliale Bedeckung der Faltenzunge zu gewinnen. Die Untersuchungen basieren insbesondere auf der numerischen Erfassung exfoliierter Zellen, die vermittels Abstrich von Faltenkämmen und Faltentälern gewonnen wurden.

Allgemeines zum histologischen- und anatomischen Aufbau

Außer der Tunica propria ist auch die Submucosa und die oberflächliche Muskulatur an der Faltenbildung beteiligt. Die Papillen scheinen an der Zungenoberfläche stärker entwickelt zu sein, während sie in den Furchen fehlen oder nur rudimentär vorhanden sind (W ä t j e n):

Nach P a r t s c h und K a n t o r o w i c z sind die

Furchen mit vollkommen normaler papillentragender Schleimhaut ausgekleidet. Nach Zinsser, Kumer, v. Mikulicz-Kümmel, Lublinski und Padgett dagegen ist die Schleimhaut in den Einsenkungen glatt und makroskopisch papillenfrei. Nach Schuermann stehen auf den Faltenkämmen die Papillen dicht. Spärlicher sind sie und meist rudimentär entwickelt auf dem Grund der Faltentäler.

In eigenen Untersuchungen konnte bei drei Angehörigen derselben Familie (Vater und zwei Söhne) makroskopisch in den Furchen papillentragende Schleimhaut festgestellt werden.

Technik der Abstrichmethode

Die Abstriche wurden im vorderen Drittel der Zunge vorgenommen. Zur Vermeidung von groben Verunreinigungen in den Abstrichen und zur leichteren Entnahme des Abstrichmaterials mußten die Personen den Mund vor dem Abstrich mehrmals mit Wasser spülen. Zur Materialentnahme wurde ein lanzenförmiges Instrument verwendet, das eine isolierte Entnahme auf den Faltenkämmen und in den Faltentälern gestattete. Das angefeuchtete Instrument wurde ohne Druck und mit schabender Bewegung auf der Entnahmestelle angesetzt. Das gewonnene Abstrichmaterial wurde auf einem Objektträger ausgestrichen und an der Luft getrocknet. Zur Färbung der Zellen wurde die Methode nach Gram angewendet.

Abstriche wurden an 14 männlichen und 6 weiblichen Personen vorgenommen:

Fall 1, 29 J. ♂. An 25 Tagen wurden jeweils zur gleichen Tageszeit etwa 3 Stunden nach der letzten Mahlzeit an je 6 Faltenkämmen und den dazugehörigen Faltentälern Abstriche vorgenommen. Zwischen dem 15. und 16. Entnahmetag wurde die Entnahme für 10 Tage unterbrochen. Kariöse Zähne und ein Zungenbelag waren nicht vorhanden. Die Zahnpflege wurde regelmäßig nach jeder Mahlzeit mit Zahnbürste und Zahnpasta durchgeführt. Der hygienische Zustand der Mundhöhle war einwandfrei. Alkohol wurde von

der untersuchten Person im Untersuchungszeitraum nicht konsumiert, auch wurden keine Medikamente eingenommen. Die untersuchte Person ist Nichtraucher.

Fall 2, 65 J. ♂. Es handelt sich hier um den Vater von Fall 1. An 5 aufeinanderfolgenden Tagen wurden an jeweils 3 Faltenkämmen und den dazugehörigen Faltentälern Abstriche vorgenommen. Die Zahnpflege wurde als regelmäßig angegeben. Die untersuchte Person ist Nichtraucher und hat im Untersuchungszeitraum keinen Alkohol konsumiert. Medikamente wurden nicht eingenommen. Die Zunge zeigte einen geringen Belag. Die Falten waren nicht so stark ausgeprägt wie bei Fall 1 und von geringerer Zahl.

Fall 3, 61 J. ♀. Abstriche nur an einem Tag vorgenommen.
Fall 4, 48 J. ♂. Abstriche an drei aufeinanderfolgenden Tagen an je 6 Faltenkämmen und Faltentälern.
Fall 5, 45 J. ♂. Abstriche nur an einem Tag vorgenommen.
Fall 6, 50 J. ♂. Abstriche nur an einem Tag vorgenommen (Lingua plicata mediana).
Fall 7, 18 J. ♀. Abstriche nur an einem Tag vorgenommen.
Fall 8, 62 J. ♂. Abstriche nur an einem Tag vorgenommen.
Fall 9, 71 J. ♂. Abstriche nur an einem Tag vorgenommen.
Fall 10, 65 J. ♀. Abstriche an zwei aufeinanderfolgenden Tagen an je 6 Faltenkämmen und Faltentälern.
Fall 11, 20 J. ♀. Abstriche nur an einem Tag vorgenommen.
Fall 12, 34 J. ♂. Abstriche nur an einem Tag vorgenommen.
Fall 13, 47 J. ♀. Abstriche nur an einem Tag vorgenommen. (Lingua plicata mediana).
Fall 14, 52 J. ♂. Abstriche nur an einem Tag vorgenommen.
Fall 15, 34 J. ♂. Abstriche nur an einem Tag vorgenommen.
Fall 16, 36 J. ♀. Abstriche nur an einem Tag vorgenommen.
Fall 17, 21 J. ♂. Abstrich von "normaler" Zungenschleimhaut.
Fall 18, 27 J. ♂. Abstriche von "normaler" Zungenschleimhaut.
Fall 19, 34 J. ♂. Abstriche von "normaler" Zungenschleimhaut.
Fall 20, 39 J. ♂. Abstriche von "normaler" Zungenschleimhaut.

Methodik der Untersuchungen

Pro Präparat wurden 48 resp. 96 Zellen ausgezählt und der jeweils größte Kern- und Plasmadurchmesser gemessen. Die Messungen erfolgten auf einer vermittels Mikrometer geeichten Mattscheibe, auf welche das mikroskopische Bild bei einer Vergrößerung von 1 : 1150 (Ölimmersion) projiziert wurde.

Die Kurven, die sich aus den Kern- und Plasmamessungen von Fall 1 bis 16 ergeben, bei graphischer Darstellung der erhaltenen Werte, sind Durchschnittskurven. Sie wurden an Hand von 6X8X2X2X25 (20) = 4320 Messungen (Fall 1), bzw. 4032 Messungen (Fall 2 bis 16) gewonnen. Auf der Abszisse sind die Abstrichtage, auf der Ordinate die Meßergebnisse in µ eingetragen (Abb. 4).

Die ausgezählten Zellen gehören der Gruppe I: vitale Zellen vom Typ A, B und C der Klasse a, b, c und z an.

Besprechung der Ergebnisse

Die Kurven von Fall 1 lassen zwei Zelltypen erkennen:

1. einen kleinkernigen Typ auf dem Faltenkamm mit einer relativ großen Plasmalänge,
2. einen großkernigen Typ im Faltental mit einer relativ kleinen Plasmalänge.

In diese Einteilung lassen sich auch die Ergebnisse von Fall 2 bis 16 einordnen. Durch ein Vergleichen der Kurven läßt sich auf eine individuelle Kern-Plasmagröße innerhalb einer Schwankungsbreite schließen. Eine geschlechtliche- oder altersmäßige Abhängigkeit im Kern- Plasmaverhältnis ist nicht festzustellen.

Sowohl auf dem Faltenkamm, wie auch im Faltental wurde die Verhornung als überwiegend parakeratotisch ermittelt. Das morphologische Zellbild ist durch das Vorherrschen der Klasse a mit dem Typ B und A, sowie der Klasse c, Typ B, gekennzeichnet.

Fall 13 zeigte jedoch auf dem Faltenkamm ein vermehrtes Vorhandensein von Zellen der Gruppe III: Zellen, die als verhornt betrachtet werden müssen.

Umgekehrt zeigte Fall 12 im Faltental eine auffällig große Zahl verhornter Zellen.

Bei Fall 1, 2 und 4 wurden vereinzelt in Faltentalabstrichen Zellen mit perinukleären Aufhellungen beobachtet.

In Tabelle XI ist die mittlere Kern- und Plasmagröße, sowie die Schwankungsbreite der mittleren Kerngröße von Faltenkamm und Faltental (Fall 1, 2, 4 u. 10) dargestellt.

	Fall	Faltenkamm (in µ)	Faltental (in µ)
Mittlere Kerngröße	1	9,6	10,5
	2	10,7	11,1
	4	9,9	10,6
	10	9,6	10,1
Schwankungsbreite der mittleren Kerngröße	1	8,6 - 10,2	9,3 - 11,3
	2	10,2 - 11,0	10,4 - 11,9
	4	9,4 - 10,3	10,4 - 11,1
	10	9,0 - 10,2	10,0 - 10,2
Mittlere Plasmagröße	1	58,6	52,2
	2	58,6	52,2
	4	57,1	56,0
	10	69,9	64,5

Tabelle XI

Zu Vergleichszwecken wurden an 4 männlichen Personen mit "normaler" Zunge Abstriche im vorderen Zungendrittel vorgenommen. Die Abstriche wurden ebenfalls nach Gram gefärbt; alsdann insgesamt 1000 Zellen ausgezählt und der jeweils größte Kern-

und Plasmadurchmesser gemessen.

Die mittlere Kerngröße wurde mit 9,8 µ, bei einer Schwankungsbreite von 9,5 bis 10,3 µ, ermittelt. Der Keratinisationsindex, nach M ü h l e m a n n die Verhältniszahl der verhornten Zellen zu den vitalen plus verhornten Zellen, wurde mit 1/3 ermittelt.

Die Zellen der Gruppe I gehörten hauptsächlich der Klasse b, Typ B, an. Die Plasmagröße schwankte zwischen 62,5 und 69,5 µ.

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Bild: Es wurden an 14 männlichen und 6 weiblichen Personen 436 Abstriche vorgenommen und 9352 Zellen untersucht. Das Alter der männlichen und weiblichen Personen lag zwischen 18 und 71 Jahren. Makroskopisch konnte bei drei männlichen Personen aus derselben Familie in den Faltentälern papillentragende Schleimhaut festgestellt werden.

Die vergleichenden zytologischen Untersuchungen an Abstrichen von Faltenzungen (Faltenkamm und Faltental) und "normalen" Zungen lassen erkennen, daß das morphologische Zellbild der Schleimhaut auf dem Faltenkamm vom Zellbild der "normalen" Zungenschleimhaut verschieden ist.

Während die mittleren Kern- und Plasma- Werte auf dem Faltenkamm im Vergleich mit der "normalen" Zungenschleimhaut Ähnlichkeit haben, besteht doch ein wesentlicher Unterschied dahingehend, daß die Schwankungsbreite der mittleren Kerngröße von Faltenkammabstrichen eine relativ größere Amplitude besitzt.

Deutlichere Unterschiede in der Schwankungsbreite der mittleren Kerngröße bestehen bei den Faltentalabstrichen. Hinzu kommt, daß der Größenwert der mittleren Kerngröße höher liegt, bei umgekehrt proportionaler mittlerer Plasmagröße.

Der Umstand, daß hinsichtlich des Verhaltens der mittleren Kerngröße ein Geschlechts- oder Altersunterschied nicht festzustellen ist, dürfte eine Erklärung darin finden, daß bei der

relativ großen Schwankungsbreite sich keine konstanten Werte ermitteln lassen, wie dies bei der "normalen" Schleimhaut bei männlichen Personen der Fall ist.

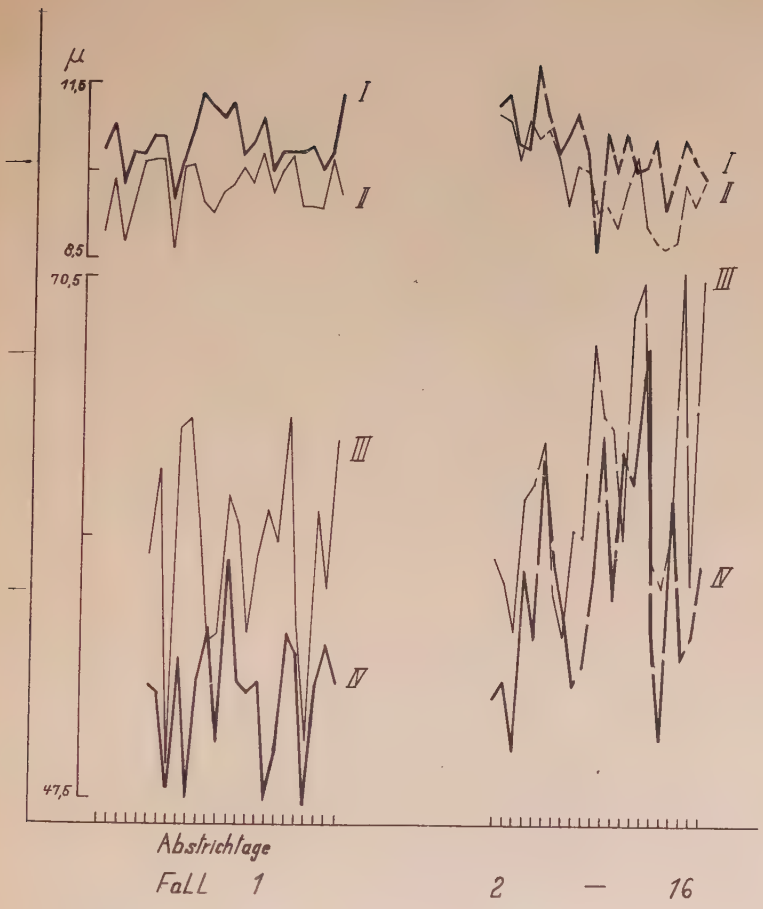


Abb. 4

Kern-Plasmarelation bei Lingua plicata
(Faltenkamm und Faltental).
Mittelwerte aus ca. 8500 Messungen.

I: Faltental (Mittelwerte der Kerne)
II: Faltenkamm (Mittelwerte der Kerne)
III: Faltenkamm (Mittelwerte des Plasmas)
IV: Faltental (Mittelwerte des Plasmas)

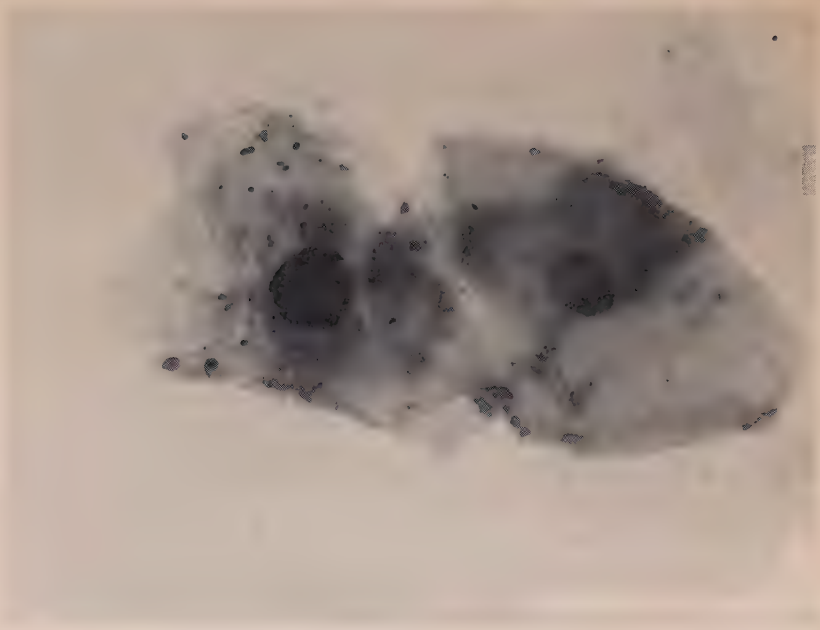


Abb. 5

Abb. 6

Abb. 7

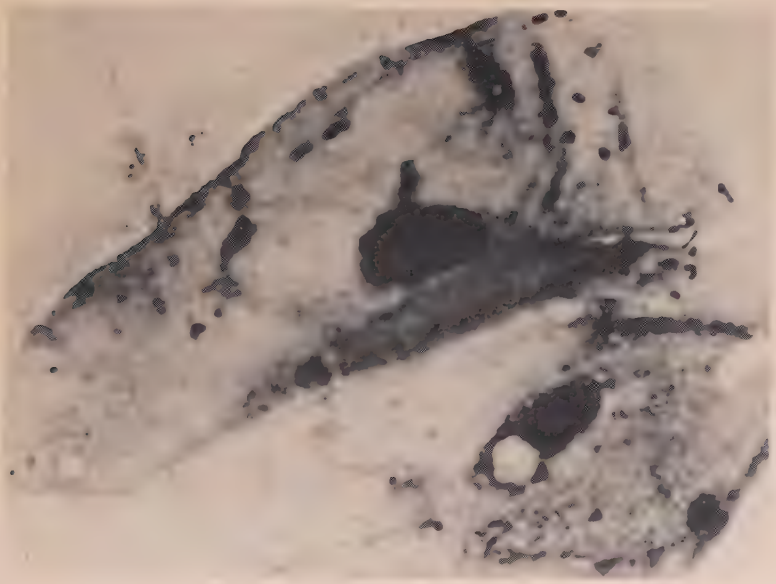


Abb. 8

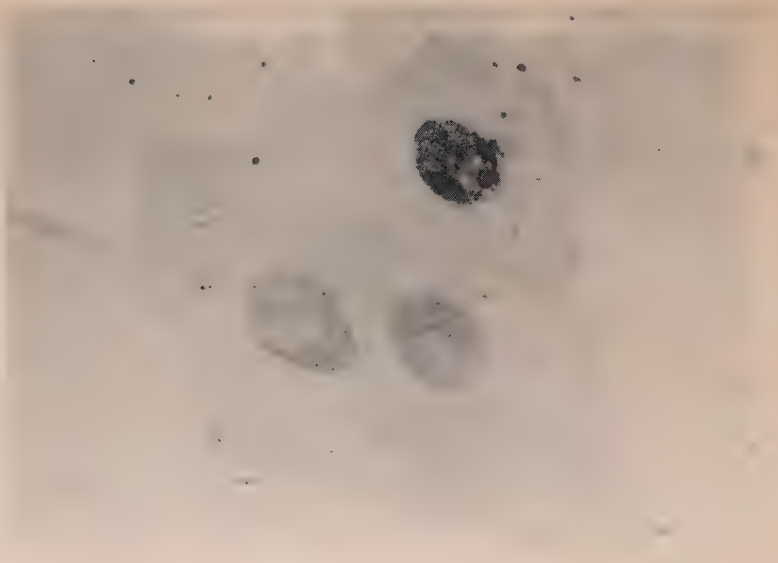


Abb. 9

Abb. 10

Abbildung: 5
Plattenepithelien von "normaler" Zungenschleimhaut.
Vergrößerung: 1150 x (Ölimmersion)

Abbildung: 6
Epithelzelle von Lingua plicata (Faltenkamm).
Vergrößerung: 1150 x (Ölimmersion)

Abbildung: 7
Plattenepithelien von Lingua plicata (Faltental).
Vergrößerung: 1150 x (Ölimmersion)

Abbildung: 8
Plattenepithelien von Lingua plicata (Faltental).
Vergrößerung: 1150 x (Ölimmersion)

Abbildung: 9
Plattenepithelien von Lingua plicata (Faltental).
Vergrößerung: 1150 x (Ölimmersion)

Abbildung: 10
Plattenepithelien von Lingua plicata (Faltental)
Vergrößerung: 1150 x (Ölimmersion).

Zusammenfassung

Die verschiedenen Stadien der Verhornung zeigen zu den Farblösungen eine unterschiedliche Affinität, worauf die Einteilung in Kategorien und Typen beruht. Untersuchungen ergaben , daß das Ausmaß der Verhornung am harten Gaumen und am Zahnfleisch am größten ist, gefolgt von Zungenrücken, Vestibulum, weichem Gaumen und Wange. Gegenüber einem Fremdkörper (Kunststoff-Basisplatte) besteht an der Gaumenschleimhaut eine individuelle Veranlagung zur Verhornung.

Zytologische Untersuchungen an Patienten mit Krebs der Mundschleimhaut ergaben ein verändertes Färbeverhalten mit der Papanicolaou-Färbung. Die Diagnose einer malignen Geschwulst läßt sich nur bei Vorliegen von Gruppen oder Verbänden eindeutiger Krebszellen verantworten. Sekundär eintretende Zelldegenerationen entstehen durch die Auflösungsfähigkeit von Sekreten, wodurch eine Diagnosestellung erschwert wird.

An kastrierten Frauen wirkte sich die Einverleibung von oestrogenem Hormon in der Hauptsache im Sinne einer Keratinisierung aus. Oestrogenmangel zeigte in Vaginal- und Mundschleimhautabstrichen geringe Verhornung. Parallele Veränderungen im Verhornungsgrad zeigen sich an der Vaginal- und Mundschleimhaut während des Menstruationszyklus.

Das Zellbild des Zyklus zeigt zwei typische Bilder:

1. Das präovulatorische, gut verhornte, kleinzellige und
2. das vorwiegend großzellige, verunreinigte Menstruationsbild.

Die physiologische, hormonal gesteuerte zyklische Desquamation des gingivalen Epithels kann unter Umständen so ausgeprägt sein, daß sie als pathologisch bezeichnet werden muß.

Rhytmische Veränderungen der färberischen Plasmaeigenschaften weist nur die menstruierende Frau auf, beim Mann und der klimakterischen Frau treten unregelmäßige, sprunghafte Änderungen der Anfärbbarkeit des Cytoplasmas auf.

In eigenen Untersuchungen wurde das Zellbild der Faltenzunge (Faltenkamm und Faltental) untersucht. Hierbei ließen sich zwei Zelltypen erkennen:

1. ein kleinkerniger Typ auf dem Faltenkamm mit einer relativ großen Plasmalänge,
2. ein großkerniger Typ im Faltental mit einer relativ kleinen Plasmalänge.

Die Schwankungsbreite der mittleren Kerngröße von Faltenkamm- und Faltentalabstrichen besitzt gegenüber der "normalen" Zungenschleimhaut einen größeren Schwankungsbereich.

Am Ende dieser Arbeit sage ich Herrn Professor Dr. med. H. Schuermann für die freundliche Überlassung des Themas meinen aufrichtigen Dank

Herrn Dr. med. O. Hornstein danke ich für seine Hinweise bei der Zusammenstellung der Arbeit.

L i t e r a t u r

ANDERMATT, O.: Das Oberflächenzellbild der Mundschleimhaut während des Menstruationszyklus. Diss. Zürich, 1950.

BORST, KNACKE u. FOOT: zit.n. SIEGMUND, H.

BRANDENBURG, W. u. R. GRULMS: Vergleichende exfoliative Cytologie der Mundschleimhaut bei Mann und Frau. Ärztl.Wschr., 8/9,(1956),S.195-197,

BUTENANDT : zit.n. LIMBURG, H.

EISENRING, Th.: Mikroskopische Untersuchung der bedeckten Mundschleimhaut. Hanser-Verlag, München, (1955).

FORDYCE, J. u. G.M. MAC KEE: Disease of the Oral Mucosa. Arch. of Dermat. (1926), S.601-642.

FRANCKE, D. u. P. STOLL: Grenzen der zytologischen Diagnostik bei Verwendung verschiedener Untersuchungsmethoden Geburtsh. u.Frauenheilk. 12,(1952),S.64-70.

GRATTAROLA, R.: zit.n. SCHÜMMELFELDER, N.

HADIDA, E. u. L. TRABUT: Cyto-diagnostic immédiat. Bull.Soc.franç. 57,(1950),S.421-423.

HORNSTEIN, O.: Zur zytologischen Tumordiagnostik. Dtsch.med.Wschr.79,9,(1954),S.360-363.

IGEL,H. : zit.n. ZWICKER, M.

IUSEM,R. : A Cytology Study of the Cornification of the Oral Mucosa in Woman. Oral Surg.,Med.and Path.3,(1950),S.1516-1520.

KANTOROWICZ, A: Handwörterbuch der gesamten Zahnheilkunde. III,S.1574,Verlag Meusser, Berlin,(1931).

KARL, L. : Die Faltenzunge, Diss. Würzburg, (1952).

KUMER : zit.n. KARL,L.

LAUCHE, A., W. SCHOPPER, K. SALFELDER, L. KUCSKO u. K.C. PORTELE: zit.n. KNOTH, W.

LANGREDER, W.: Verbesserung der Zyklusdiagnostik durch vaginale Zytometrie.
Zbl. f. Gynäkologie, 11,(1953),S.438.

LIMBURG, H. : Die Frühdiagnose des Uteruscarcinoms. S.28, Thieme-Verlag, Stuttgart,(1950).

LUBLINSKI : zit.n. KARL, L.

KNOTH, W. : Die allgemeinen Probleme der Cytodiagnostik und ihre Bedeutung für die Dermatologie.
Arch.f.klin.u.exp.Derm. 201;2,(1955),S.106-123.

MEYER,R. : Die histologischen Grundlagen der Karzinomdiagnose.
Zbl.f.Gynäkologie, 43,(1928),S.2792-2796.

MIKULICZ v.-KÜMMEL: Die Krankheit des Mundes. S.237, Verlag G.Fischer, Jena,(1922).

MILLER, W.D. : Micro-organisms of Human Mouth, Philadelphia,1890, The S.S.White Dental Mfg.Co.,p.364.
zit.n.Paul W. MONTGOMERY.

MILLER, S.Ch., A. SOBERMANN u. S.S. STAHL: A Study of the Cornification of the Oral Mucosa in Young Male Adults.
J. Dent. Research, 30:1,(1951),S.4-11.

MOHR, H.-J. : Zur Krebsdiagnose aus dem Ausstrichpräparat nach PAPANICOLAOU, unter besonderer Berücksichtigung der Methodik, der Leistungsfähigkeit und der Anwendungsbereiche dieser Methode.
Dtsch.med.Wschr.74,(1949),S.1531-1533.

MONTGOMERY, P.W.: A Study of the Exfoliative Cytology of Normal Human Oral Mucosa.
J.Dent.Research, 30:1(1951),S.12-18.

MONTGOMERY, P.W. u. E.v.HAAM: A Study of the Exfoliative Cytology in Patients with Carcinoma of the Oral Mucosa.
J.Dent.Research,30:3,(1951),S.308-313.

MÜHLEMANN, H.: Das weibliche Parodont unter dem Einfluß geschlechtsspezifischer Hormone.
Stoma,5,1,(1952),S.3-21.

MÜHLEMANN, H.: Periodische Phänomene in der Stomatologie. DZZ.,11,(1956),S.977-983.

PADGETT : zit.n. KARL, L.

PAPANICOLAOU, G.N.: zit.n. IUSEM, R.

PAPANICOLAOU, G.N.: zit.n. RUST, Th.

PAPANICOLAOU, G.N. u. H.F. TRAUT: zit.n. SCHMITT, A.

PARTSCH : Handbuch der Zahnheilkunde. S.265, Verlag Bergmann, München,(1932).

POMERANZ, M.J. u. S.S.STAHL: A Correlative Study of Cytodiagnosis and Biopsy. Oral Surg.Med. & Path.6:8,(1953),S.1026-1031

RAKOFF, A.E. : Diskussionsbemerkung zu ROSEN, M. Am.J.Obst. & Gynec.65:2,(1953),S.385.

ROSEN, M. : Comparative Cytologic Studies of Vagina, Urinary Sediment, and Buccal Mucous Membrane in Newborn Infants. Am.J.Obst. & Gynec.65:2,(1953),S.376-385

RICHMANN, M.J. u. A.R. ABARBANEL: zit.n. IUSEM, R.

RUSSEL, P.B.: Oral Smears Compared with VAGINAL SMEARS. Southern Medical Journal, Birmingham (U.S.A.), 1947, 40/7,561-563, Ref.: Excerpta Medica,Section X, Obst. & Gynaecology, July 1948, Ref. No, 1407,S.451.

RICHMANN, M.J. and A.R. ABARBANEL: Effects of Estradiol, Testosterone, Diethylstilbestrol and Several of the Derivatives upon the Human Mucous Membrane. Am.J.Dent.Ass.30,(1943),S.913.

RUST, Th. : Die Diagnose des Genitalkarzinoms aus dem Vaginalabstrich nach der Methode von George N. PAPANICOLAU. Schweiz.med.Wschr.77,(1947),S.903-905.

SIEGMUND,H. : Die Cytodiagnostik der bösartigen Geschwülste. Z.Krebsforsch.59,(1953/54),S.157-166.

SCHMITT, A. : Der Zelltest nach PAPANICOLAOU und seine Bedeutung für die Gynäkologie. Geburtsh. u. Frauneheilk. 10,1,S.20-47.

SCHNEIDER, G.: Krebserkennung und Cytodiagnostik. DZZ.19,(1952),S.1127-1143.

SCHUERMANN, H.: Krankheiten der Mundschleimhaut und Lippen. Verlag Urban u. Schwarzenberg, München u. Berlin, (1955),S.81 u. 82.

SHORR, E. : zit.n. STREICHER und SANDKÜHLER.

SHORR, E. : Effect of Concomitant Administration of Estrogenes and Progesterone on Vaginal Smear in Man. Proc.Soc.Exper.Biol.& Med.43,(1940),S.501-506.

SCHÖLDGEN, W.: Orale Cytodiagnostik. Arch.f.klin.u.exp.Derm., 201:6,(1955),S.556-563.

SCHREUS, Th.H., W. DÖRNER u. W.SCHÖLDGEN: Ein Beitrag zur cyclischen Allgemeinwirkung der Hormone. Der Hautarzt, 4, (1953), S.59-60.

STOLL, P. : Die cytologische Methode der Karzinomdiagnose nach PAPANICOLAOU. Med.Klin.33,(1949),S.1046-1050.

STREICHER, H.J. u. St.SANDKÜHLER: Klinische Zytologie. Thieme-Verlag, Stuttgart,(1953),S.49-50.

SCHÜMMELFELDER, N.: Die Bedeutung cytologischer Befunde für Diagnostik und Biologie maligner Tumoren. Fortschritte der Diagnostik und Therapie, 1:2,(1949),S.1-10.

WÄTJEN : Zur Kenntnis der Lingua plicata. Zbl.f.Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie, XXXIII : 22,(1923),S.599.

WEINMANN, J. : zit.n.IUSEM, R.

ZISKIN, D.E. : zit.n.IUSEM, R.

ZISKIN, D.E. : The Effect of Hormonal Treatment on the Gums and Oral Mucosa of Women. J.Dent.Research, 16,(1937),S.367.

ZISKIN, D.E., S.N.BLACKENBERG and C.A. SLANETZ: Effects of subcutaneous injections of estrogenic and gonadotrophic hormones on gums and mucous membranes of normal and castrated Rhesus Monkeys. J.Dent.Research,15,(1935),S.407.

ZISKIN, D.E., P. KAMEN and I. KITTAY: Comparison of Oral and Vaginal Smears in Women with certain Gynecological Disorders. J.Dent.Research,21,(1942),S.341.

ZISKIN, D.E. and R. MOULTON: A Comparison of Oral and Vaginal Epithelial Smears. The Journal of Clinical Endocrinology,8:2, (February 1948), S.146-165.

ZWICKER, M.: Ergebnisse mit der zytologischen Tumordiagnostik in Brust- und Bauchfellergüssen. Dtsch.Med.Journal,7,(1955),S.195-199.

L e b e n s l a u f

Am 4. Mai 1926 wurde ich in Karlsruhe als Sohn des damaligen Ministerialrechnungsrates Joseph Z e i s e r und seiner Ehefrau Antonie, geb. Wittemann, geboren.

Ab Ostern 1933 besuchte ich die Volksschule in Karlsruhe und trat 1937 in die Oberrealschule in Karlsruhe ein. 1939 verzogen meine Eltern und ich nach Calw im Schwarzwald, und trat alsdann dort in die Oberschule ein.

Von 1943 bis 1945 war ich beim Militär. Im Herbst 1945 trat ich wieder in die Oberschule in Calw ein und legte dort im Sommer 1947 mein Abitur ab.

Von 1947 bis 1950 war ich als Dentisten-Praktikant, und nach Ablegung der Dentisten-Assistentenprüfung bis zum Herbst 1952 als Dentistenassistent tätig.

Im Wintersemester 1952/53 immatrikulierte ich mich als Student der Zahnmedizin an der Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg. Meine zahnärztliche Vorprüfung bestand ich im Oktober 1954. Im Januar 1957 legte ich das zahnärztliche Staatsexamen ab. Seit Sommer 1955 war ich mit der Fertigstellung dieser Arbeit beschäftigt.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe. Ein mir früher zugeteiltes Thema habe ich ordnungsgemäß zurückgegeben.

Manfred Zeiser

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG